Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schuermann

Zur Differentialdiagnose der Tularämie

unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose gegenüber Fleckfieber, infektiöser Mononucleose und Typhus.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Kurt Edelhäuser
aus
Gundelsheim/Neckar

Würzburg 1954

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schuermann

Zur Differentialdiagnose der Tularämie

unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose gegenüber Fleckfieber, infektiöser Mononucleose und Typhus.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Kurt Edelhäuser
aus
Gundelsheim/Neckar

Würzburg 1954

Referent: Prof. Dr. med. H. Schuermann

Tag der mündl. Prüfung:

30. April 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern

in

Dankbarkeit

gewidmet

Seit Ende der zwanziger Jahre gewinnt die *Tularämie* („Hasenpest"), eine durch das *Bacterium tularense* hervorgerufene, „subakut bis chronisch verlaufende, fieberhafte Infektionskrankheit" *(Sonnenschein)*, auch in Europa an Bedeutung, nachdem diese Krankheit vorher fast nur in Amerika, Japan und Rußland bekannt war.

Der amerikanische Ophthalmologe *Martin* beschrieb als erster (1907) eine Erkrankung, die später als Tularämie (T.) diagnostiziert wurde. Ihm folgen *Pearse* (1911), *Vail* (1914), *Sattler* (1915) und *Lamb* (1917).

Ihren Namen verdankt die T. *Francis* (1919/20), der sie nach der kalifornischen Grafschaft Tulare benannte. Sein Verdienst ist es auch, die Verlaufsformen der T. und ihre Abgrenzung gegenüber anderen Krankheiten beschrieben zu haben. Ebenso führte er den bakteriologischen Beweis, daß das von *Pearse* beschriebene Hirschfliegenfieber („deer fly fever") und T. dasselbe ist.

Bereits 1912 konnten *Mc Coy* und *Chapin* das Bacterium tularense aus gestorbenen Erdhörnchen isolieren, ebenso den serologischen Nachweis der T. durch Tularämie-Agglutinine und komplementbindende Substanzen im Blutserum erbringen. Mit T.-Erregern vorbehandelte Meerschweinchen lieferten das Material für Nährböden, auf denen das Bact. tularense isoliert wurde *(Wherry* und *Lamb)*. Der Erregernachweis aus dem Herzblut eines „Schneeschuhkaninchens" („snowshoe rabbit") gelang *Parcer, Spencer* und *Francis*, und *Vail* berichtet über einen Fall, „wo der Erreger direkt vom Patienten gewonnen wurde".

Aus Japan berichtete *Ohara* (1925) über eine Krankheit, die sich, auf Grund von T.-Agglutininen und Bact.-tularense-Nachweis aus einer exstirpierten Drüse, mit der T. in Amerika deckte *(Francis, Moore)*. Nach *Zeiß* soll bereits im Jahre 1820 *Homma* die Krankheit endeckt und 1837 in Japan publiziert haben.

In Europa beschrieb der Norweger *Thjtta* (1929) das erste Auftreten von T. Es folgten Schweden (1931), Österreich (1935), die Tschechoslowakei und Türkei (1936) und zuletzt Deutschland, Frankreich und Belgien (1949). Unter den deutschen Ärzten beobachteten T.-Fälle:
Trautmann und *Schneemann* (1949) im Berliner Raum, *Schuermann* und *Reich* (1949), *Schuermann* und *Hüttner* (1950) in der Umgebung von Würzburg, *Rabe* und *Cruse* (1951) in Schleswig-Holstein und *Schulten* (1952) in Köln.

Das Erscheinungsbild und die Verlaufsformen der T. sind durch die „Eintrittspforte der Krankheit" *(Schulten)* gegeben. *Schulten* gab eine neue Einteilung der T.-Formen, die ich in Abänderung wiedergebe, indem ich in der Nomenklatur an Stelle von „glandulär" „lymphonodal" einsetze *(Schuermann* und *Reich).*

A. Primärstadium (Primärkomplex).

I. Äußere Tularämien

1. cutolymphonodale Form
2. mucosolymphonodale Form
   a) orolymphonodale Form
      (tonsillo-, glosso-, bucco- und gingivolymphonodale Form)
   b) oculolymphonodale Form
3. lymphonodale Form

II. Innere Tularämien.

1. Thorakale Form
2. Abdominale Form

B. Generalisationsformen.

1. Primäre Generalisation (typhöse Form)
2. Sekundäre Generalisation (mit Beteiligung der Haut, Lymphknoten, Lunge, Zentralnervensystem, Abdominalorganen usw.)

Da die Infektiosität unter den Tieren sehr groß ist, ist die T. zuweilen eine im Tierreich weit verbreitete Seuche. Treten einmal Massenerkrankungen unter den Tieren auf, dann ist damit gleichzeitig eine Gefahr für den Menschen gegeben, denn sehr viele Zwischenträger sind fähig, den Erreger zu übertragen. An erster Stelle kommen an T. erkrankte Hasen und Kaninchen in Frage, Ratten und Mäuse, Hirschfliegen und Zecken, weiterhin Eichhörnchen, Ziesel, Lemminge, Hamster, Milben, Läuse und nicht zuletzt von diesen Tieren verseuchte Nahrungsmittel und verseuchtes Wasser.

Epidemien sind unter den Menschen auch schon aufgetreten. Bereits 1877 kamen aus Rußland aus der Gegend um Astrachan Berichte, daß eine leichte Pestepidemie ausgebrochen ist. Wie *Archangelskij, Galanin* und *Dörbeck* später mitteilten, konnten diese Krankheitsfälle als T. aufgeklärt werden.

Weitere Meldungen von T.-Epidemien in Rußland stammen vorwiegend aus Gegenden mit Flüssen. So berichtet *Anischtschenko* 1921 von einer Epidemie an den Ufern des Ob, 1926 gaben *Suworow, Wolferz* und *Woronkowa* Kunde von T.-Erkrankungen im Wolgadelta südwestlich von Astrachan, und 1928 traten in den Stromgebieten der Oka *(Wolferz)*, des Urals *(Golow, Knjasewskij, Berdnikow* und *Tieflow* u. a.), des Tobols *(Sarchi)*, des Irtysch *(Sarchi)*, des Ob *(Sarchi)* und der Lena *(Dubrowinskiy)* Epidemien auf. Vornehmlich „Wasserratten" sollen als Überträger der T. in Frage gekommen sein *(Suworow, Wolferz* und *Woronkowa)*. Wie aber *Krumbiegel* und *Carlé* nachwiesen, handelte es sich nicht um Ratten sondern um große Wühlmäuse, die an den Flußufern leben.

Auch aus Schweden liegen Meldungen über T.-Epidemien vor. Im Sommer 1934 berichten *Olin* und *Malmgreen* von 51 Erkrankungen, und aus den Jahren 1937 und 1938 *Olin* und *Lundmark* von zwei weiteren Epidemien. Für die Übertragung kamen hauptsächlich Stechmücken in Frage.

Im Sommer 1936 erkrankten in Thrazien 133 Soldaten an T. *(Ömer Bican, Ifran Titiz* und *Mustafa Feyzi Kurtaran, Kemal Hyseyin)*. Vornehmlich Nager (Hasen und Kaninchen) stellten das „Erregerreservoir" *(Reich)*, und Vögel waren die Zwischenträger *(Uhu, Wachtel)*, als unmittelbare Überträger wurden Zecken, Bettwanzen, Fliegen und Stechmücken festgestellt *(Reich)*.

Im Jahre 1942 trat in Rußland eine weitere große T.-Epidemie auf, wobei die Feldmaus als Hauptüberträger fungierte *(Reich)*.

Wahrscheinlich ist die Zahl der T.-Kranken jedoch noch erheblich größer, denn sehr oft ist die Diagnose nur schwer zu stellen, was die Häufigkeit von Fehldiagnosen erklärt *(Schuermann* und *Hüttner, Schulten* usw.).

Im Folgenden seien die Verlaufsformen der T. in ihren Erscheinungsbildern näher beschrieben.

Ihnen allen ist gemeinsam, daß nach einer Inkubationszeit von 1—10 Tagen — *Frank* und *Wohlfeil* sprechen von Monaten — klinische Erscheinungen auftreten. Meistens tritt plötzlich Schüttelfrost mit Fieber ein, das nach einigen Tagen wieder absinkt, um dann noch einige Male erneut einzusetzen. Gesetzmäßiges über den Fieberverlauf läßt sich jedoch nicht sagen *(Schulten)*. Weitere Symptome sind: Starke Kopfschmerzen in der

Stirn und den Schläfen, Appetitlosigkeit, Glieder-, Gelenk- und Rückenschmerzen und Schlappheit des Patienten. Als gemeinsames Kennzeichen der äußeren Tularämien zeigen sich Schwellungen der zur Eintrittsstelle des Erregers gehörenden regionalen Lymphknoten. Diese sind jeweils tast- oder sichtbar *(Randerath)*.

Die cutolymphonodale Form.

Das Bact. tularense kann an allen Körperstellen der Haut eindringen, sogar durch die intakte Haut *(Ohara; Bansi)* und Schleimhaut *(Amoß* und *Sprunt)*. An der Eintrittsstelle des Erregers kommt es zum Auftreten eines Primäraffektes, der im allgemeinen gut und rasch abheilt, meist sogar noch vor Heilung der Lymphknoten. *Schuermann* und *Reich* schreiben in ihrer Arbeit: „Zur Klinik und Histologie des cutan lokalisierten tularämischen Primäraffektes" folgendes: „Die kleine, entzündliche primäre „Papel" *(Hitch* und *Smith, Miller* und *Taussig, Bansi)*, ihre pustulös nekrotisierende Umwandlung *(Francis, Martin Mayer)* bis zum weichen oder mäßig derben *(Belote)*, tiefen Ulcus *(Netherton, Hitch* und *Smith, Bansi)* mit nekrotischem, schmierig-gelblichem oder hellrotem granuliertem Grund, von serösem oder serös eitrigem Exsudat bedeckt *(Netherton, Kerl, Bsteh)*, wie ausgestanzt *(Netherton)* bzw. scharf abgesetzt *(Hitch* und *Smith, Kerl)*, mit aufgeworfenen oder steil abfallenden, zackigen Rändern *(Netherton, Francis, Foulger, Glazer* und *Foshay, Bsteh)*, bzw. einem tropiden Wall eines bläulichen *(Belote)* oder lividen Granulationsgewebes *(Bansi)*, wobei die Haut der nächsten Umgebung mit der Unterlage verwachsen erscheint *(Kerl)* mit knotigen Infiltraten in der Tiefe *(Kerl)* bei mehr oder minder ausgeprägter Schmerzhaftigkeit *(Francis, Hitch* und *Smith, Bansi)*, diese offenbar frühen Erscheinungsbilder standen uns nicht zur Verfügung."

Die orolymphonodale Form

Hier ist für den Erreger eine mannigfaltige Möglichkeit zum Eindringen gegeben: Die Tonsillen, die Lingua, die Gingiva, der Pharynx und die buccale Schleimhaut. Je nach der Eintrittsstelle ist in der Übersicht der Verlaufsformen die orolymphonodale Form schon unterteilt. Auch hier bildet sich jeweils ein Primäraffekt, der jedoch im allgemeinen schwer auffindbar ist. Die Lymphknoten des Kieferwinkels und des Halses schwellen an.

Die oculolymphonodale Form

Der Erreger benutzt als Eintrittspforte den Bindehautsack des Auges, indem man ihn hineinreibt oder mit Wasser beim Waschen einspritzt *(Randerath)*. An der Conjunctiva erscheint dann eine meist deutlich sichtbare Geschwürsbildung, begleitet von einem mächtigen Ödem der Augenlider, das hart ist. An Lymphknoten beteiligen sich die präauriculären, meistens aber schreitet die Infektion auf dem Lymphwege auch zu den Kieferwinkellymphknoten fort. Dies kann sowohl ein- wie auch doppelseitig erfolgen.

Die lymphonodale Form

Bei der lymphonodalen Verlaufsform ist es zu keinen sichtbaren Läsionen auf der Haut oder Schleimhaut gekommen. Die einzigen äußeren Zeichen sind vergrößerte Lymphknoten.

Die thorakale Form

Es bildet sich ein tularämischer Primärkomplex, der die Krankheitsentwicklung einleitet. Es kommt zu einer Parenchymentzündung der Lunge, „die von einer starken Reaktion der zugehörigen Lymphknoten gefolgt ist" *(Schulten)*. Bei Fieberbeginn treten retrosternal lokalisierte Brustschmerzen auf, begleitet von einem trockenen Husten, der sowohl Kopf- wie auch Brustschmerzen noch verstärkt. Durch Perkussion und Auskultation läßt sich zu dieser Zeit noch kein Befund erheben, hingegen sind röntgenologisch starke Hiluszeichnung und Hilusdrüsenvergrößerung sichtbar. Greift die Erkrankung auch auf das Brustfell über, dann zeigen sich noch die Erscheinungen einer trockenen Pleuritis *(Schulten* und *Scheppach)*. Bei *Mikat* und *Kuhlmann* handelt es sich in der Hauptsache um Bruststiche und Husten, die sie beobachteten, und um frühzeitig ausgebildete doppelseitige Hilusvergrößerungen.

Die abdominale Form

Es kommt zur Bildung eines abdominalen, tularämischen Primärkomplexes mit zugehöriger Schwellung der mesenterialen Lymphknoten. Zeitweilig treten Geschwürsbildungen im Darm auf. So wurden Ileumgeschwüre in den Peyerschen Haufen anatomisch von *Allen* und *Smith* beobachtet. Starke Durchfälle, zuweilen auch Verstopfungen, Auftreibungen des Leibes, heftige Gliederschmerzen (häufig Schienbeinschmerzen), auffallend ausgeprägte Rückenschmerzen und völlige Appetitlosigkeit werden beobachtet, überhaupt ist das Allgemeinbefinden der Kranken sehr beeinträchtigt.

Die Generalisationsformen

Die Generalisationsformen der T. sollen gemeinsam besprochen werden. „Zu einer Generalisation des Erregers, wie man ihn im Tierversuch regelmäßig beobachten kann, scheint es beim Menschen nur selten zu kommen" *(Schulten* und *Scheppach). Randerath* behauptet, daß es mit Sicherhiet zu einer Generalisierung des Krankheitsbildes kommen kann. Bei einer 24jährigen Frau, bei bereits nach acht Tagen tödlich verlaufener T., fand *Paul* neben einem axillaren Lymphknotenpaket hanfkorngroße, vereiterte, tularämische Knötchen in der Milz. Spezifische Veränderungen in Milz, Leber, Lunge, Nebennieren und inneren Lymphknoten sahen auch andere Autoren *(Terry* und *Reichle, Francis, Verbrycke).* „Nach Lage der Dinge muß es sich dabei um eine von einer primären Eintrittspforte ausgehende lymphohämatogene Generalisierung handeln, die zu einer tularämischen Allgemeinerkrankung führt" *(Randerath).*

Im amerikanischen Schrifttum finden sich auch Angaben über Beteiligung der Hirnhäute, ebenso ist einige Male eine Encephalitis erwähnt *(Winter, Farrand, Herman).* Von *Kimmelstiel* und *Caldwell* wurden auch bei Sektionen eine Beteiligung der Hirnhäute nachgewiesen. Auch *Schulten* und *Scheppach* sprachen von cerebralen Erscheinungen, indem sie von einem deutlichen Meningismus berichteten, weiterhin von Beteiligungen des Nervensystems, wie mimische Starre oder Doppelsehen. Dreimal sahen sie kurze spastische Lähmungen mehrerer Extremitäten bzw. des Gesichtes.

Von Hauterscheinungen bei generalisierter T. liegen viele Berichte vor *(Vail, Ledingham* und *Fraser, Ohara, Netherton, Rutledge, Junkin, Maclach lan, Fetter* und *Cratty, Parker* und *Spencer, Simpson, Francis, Miller* und *Taussig, Bryn, Zeiß, Klien-Moncrieff* und *Rhods, Schellhorn* und *Beckwith, Kavanaugh, Beinisovic, Malmgreen, Wolferz, Hüseyin, Konrad, Kerl, Drbohlav, Arzt, Bsteh, von Brede, Hedge; Hitch, Netousek; Peltier, Arquie, Jonchere* und *Durieux; Foshay, Landsiedl, Fuhs, Schulten, Pullen, Bansi, Trautmann* und *Schneemann, Betz-Bareau, Lakaye, Breitzke).* Im wesentlichen kommen Veränderungen im Sinne eines Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum, ebenso papulo-pustulöse, papulovesiculöse, akneartige, scharlach- und masernähnliche Erscheinungen oder aber auch ecthymaartige Veränderungen zur Beobachtung.

Hauterscheinungen bei Tularämie

Hauptsächlich an den Schienbeinen auftretende Herde, die den Charakter eines Erythema nodosum (E. n.) haben, gehören zu den Hauterscheinungen dieser Krankheit *(Foerster)*. Relativ oft fand *Schulten* an den Unterschenkeln größere, subcutane Knoten, die alle Eigenschaften eines E. n. zeigten, ebenso *Fush*. Von *Foshay* wurden sechsmal typische E. n. bei T. beobachtet, und *Breitzke* legt Wert darauf, schon frühzeitig die E. n.-ähnlichen Hautveränderungen durch Differentialdiagnose zu klären.

Ebert berichtet von einem Fall, bei dem die Einlieferungsdiagnose Erythema exsudativum multiforme (E. exs. mult.) hieß. 3 mal sah *Foshay* ein Exanthem von einem E. exs. mult.-artigen Typ. *Fuhs* schilderte ein Exanthem gleichen Aussehens und ebenso hat *Schulten* gelegentlich die selben Erscheinungsbilder gesehen, bei denen vor allem an besonnten Körperteilen, wie an Armen und Beinen der Ausschlag auftrat.

Auf papulo-pustulöse tularämische Haterscheinungen wiesen *Wolferz, Fuhs* und *Foshay* hin. In den von *Schulten* angeführten Fällen waren papulopustulöse Effloreszenzen sichtbar. Diese neigten zum Zerfall und führten zu tiefreichenden Geschwüren. Bei diesen Veränderungen an der Haut denkt man am ehesten an ein Ecthyma *(Fuhs, Schulten)*.

Foshay beobachtete noch papulo-vesiculöse Ausschläge bei T.

Bérésine beobachtete großfleckige, petechiale Exantheme, die auf den

Handrücken, den Knien und im Gesicht auftraten und sich bis zu 3 Wochen zeigen können. Die bis zu diesem Zeitpunkt von der Schwellung noch nicht erfaßten Lymphknoten schwellen jetzt plötzlich schmerzhaft an. Das Lymphknotenpunktat ist trübe und setzt sich im Reagenzglas in 2 Schichten ab.

Die von *Wolferz* gesehenen Hautausschläge zeigten feine Petechien und *Schulten* erwähnt nur, daß petechiale Exantheme beschrieben sind.

Tuberkulose

Die starken Lymphknotenschwellungen, die zu jedem tularämischen Primärkomplex gehören, können in differentialdiagnostischer Hinsicht gegenüber der Lymphknotentuberkulose erhebliche Schwierigkeiten machen

(Kerl; Trautmann und *Schneemann; Schuermann* und *Hüttner; Reich; Betz-Bareau; Jung);* und zwar handelt es sich bei der Differentialdiagnose gegenüber der Tuberkulose in der Hauptsache um die „Primäre Hauttuberkulose"; jedoch möchte ich auch das Skrofuloderm wenigstens erwähnen. *Ranke* faßte das klinische Bild der „Primären Hauttuberkulose", das aus Primäraffekt mit dazu gehöriger Lymphknotenschwellung besteht, unter dem Begriff „Tuberkulöser Primärkomplex" zusammen.

„Das Erscheinungsbild des Primäraffektes ist mannigfaltig. Es kann eine harmlose Verwundung, eine Aknepustel, eine kleine Papel oder eine blaurote Narbe darstellen. Häufig finden wir ein Ulcus mit unebener, gekörnter Basis vor. In der Umgebung des Primäraffektes können sich „lupusähnliche Infiltrate" entwickeln, die meist nach einiger Zeit wieder verschwinden" *(Pickel).*

Von ähnlichen „lupoiden" Infiltraten in der Umgebung des tularämischen Primäraffektes berichten auch *Schuermann* und *Reich* bei der cutolymphonodalen Verlaufsform.

Man muß also „das flache Ulcus mit steil abfallenden oder unterminierten Rändern" verbunden mit einer ausgedehnten Lymphknotenschwellung als Charakteristikum der „Primären Hauttuberkulose" ansehen (Pickel).

Der Verlauf einer „tuberkulösen Primärinfektion" dürfte sich nach *Pickel* etwa so darstellen: „Wird die Hautwunde eines bis dahin tuberkulosefreien Individuums mit Tuberkelbacillen infiziert, so kann die Hautwunde zunächst rasch abheilen. Nach Ablauf der Inkubationszeit bricht die Wunde wieder auf und es entsteht ein Geschwür, das nicht zur Heilung kommen will" (W. Krantz). Die Drüsen schwellen meist nach einigen Tagen, nach 1—2 Wochen oder noch später an und können die Größe eines Hühnereies erreichen. Anfangs sind sie hart und schmerzlos. Später verkleben sie miteinander und werden schmerzhaft, bis es zur Erweichung und zum Zerfall der Drüsen kommt, der meist mit einer konsekutiven Perforation verbunden ist. Das Ulcus zeigt dann allmählich die Tendenz zur Abheilung, während die Drüsenschwellung nur sehr langsam abnimmt".

Nach Berichten von *Köberle* wurden tularämische Lymphknoten unter der Annahme ecidiert, es liege eine tuberkulöse Lymphadenitis vor. *Schulten* sah T.-Kranke, bei denen vermeintlich eine akut verlaufende Lymphknotentuberkulose vorlag. Von Fällen, die an verkäsende Lymphknotentuberkulose denken ließen, berichten *Fuhs, Randerath, Reich. Rabe* und *Cruse,* ebenso *Bansi* erörtern die Möglichkeit, die tularämischen Lymphknotenerscheinungen fälschlich als tuberkulöse Lymphome zu diagnostizieren.

An inneren Organen zeigen sich oft durch T. hervorgerufene Bilder, die der Tbc. sehr ähneln *(Sonnenschein, Kavanaugh)*. Im Lungenparenchym finden sich lobuläre Entzündungsherde mit einer Neigung zur Nekrosebildung. Dabei werden die Lungensepten zerstört, und es bilden sich große Höhlen, die den Kavernen bei Tbc. ähnlich sind *(Schulten; Trautmann* und *Schneemann)*. In Übereinstimmung mit *Sylla* findet *Bansi* Frühinfiltrate mit regionaler Lymphknotenschwellung, ebenso Hilusdrüsenschwellungen, die eine Hilusdrüsentbc. vortäuschen.

Es gilt also die pulmonalen Erscheinungen der T. gegenüber den spezifischen tuberkulösen Lungenerkrankungen abzugrenzen *(Rabe* und *Cruse)*.

Schuermann und *Hüttner* konnten praktisch in letzter Minute einen von einer anderen Klinik überwiesenen (bereits „pathologisch-anatomisch" bestätigten) Fall von vermeintlicher „Lymphdrüsentuberkulose" als T. aufklären, für den das Heilstättenverfahren bereits von der LVA genehmigt war.

Es zeigt sich also deutlich an dem hier geschilderten Fall, daß in differentialdiagnostischer Hinsicht erhebliche Schwierigkeiten gegenüber der Tuberkulose auftreten können.

Reich schreibt dazu folgendes: „Sowohl während des Bestehens der haut- bezw. schleimhautlokalisierten tularämischen Primäraffekte (zuweilen sogar bereits vor ihrem Auftreten) als auch nach ihrer Abheilung stellen die zu den genannten Primärkomplexen gehörigen Lymphknoten (Lkn.) die augenfälligsten, lange Zeit persistierenden Organrepräsentanten tularämischen Krankheitsgeschehens dar."

Ein anderer, auch an der Universitätshautklinik Würzburg als T. diagnostizierter Fall, soll die differential-diagnostischen Zusammenhänge zwischen T. und Tbc. näher erläutern.

Eine 50jährige Hausfrau zog sich Anfang Februar 1950 bei der Zubereitung eines Hasen an der Beugeseite des linken Mittelfingers eine Verletzung zu. Nach 10 Tagen traten grippeähnliche Beschwerden auf, und die linke Ellenbeuge schwoll schmerzhaft an. Am 27. 3. 1950 wurde die Patientin in die Klinik aufgenommen und folgender Lokalbefund erhoben: An der Übergangsstelle von der Grund- zur Mittelphalanx des linken Mittelfingers zeigte sich an der Beugeseite eine „etwa 3 mm lange, narbenartige" Veränderung. (Bei genauerer Betrachtung ergibt sich, daß es sich

dabei um ein längliches, leistenartig erhabenes, derbes Gebilde von weißlichglänzender Farbe handelt, in dessen Umgebung zarte, bläulich-rote, fleckförmige, bei Glasspateldruck lupoid erscheinende Einlagerungen nachweisbar sind.) Lkn. im Sulcus bicipitalis medialis zu Hühnereigröße geschwollen, fluktuierend. Lkn. im Bereich der linken Achselhöhle bis zu Walnußgröße geschwollen, nicht nennenswert druckschmerzhaft *(Reich)*.

Die klinische Diagnose lautete: „cuto-lymphonodaler tularämischer Primärkomplex".

Die Punktion im linken Sulcus bicipitalis medialis lieferte sterilen Eiter. 3 Tage nach der Klinikaufnahme wurde aus dem linken Sulcus bicipitalis medialis Lymphknoten- und circumlymphonodales Gewebe entnommen und histologisch untersucht. Die histologische Untersuchung lieferte folgendes Ergebnis: „In der Umgebung eines (in den Präparaten ausgefallenen) Nekroseherdes findet sich ein Gefäß- und zellreiches Granulationsgewebe, in dem außer Histio-, Fibro-, Lympho- und Granulocyten insbesondere zahlreiche Plasmazellen auffallen. Ein großer Teil der Capillaren weist stärkste Hyperämie auf; reichlich rote Blutkörperchen finden sich zudem frei im Gewebe. Neben der Hyperämie macht sich — vor allem in der Umgebung der Nekrose— ein ausgeprägtes Ödem geltend, das insbesondere im Bereich der Capillarwände sehr deutlich ist. Peripher von dem geschilderten Bezirk tritt der diffuse Ausbreitungstyp der entzündlichen Zellelemente zurück gegenüber einer mehr circumvasalen Anordnung, wobei stellenweise Knötchenbildungen resultieren. Auch hier spielen Plasmazellen (darunter — infolge amitotischer Kernteilung — zweikernige) mengenmäßig eine dominierende Rolle; daneben tritt eine hohe Zahl eosinophiler Granulocyten auf den Plan. Die Hyperämie ist in diesen peripheren Bezirken nicht mehr so ausgesprochen; Blutextravasate finden sich dagegen auch hier reichlich. Die Wände der kleinen und mittleren Gefäße sind nicht so sehr durch ein Ödem (wie in den zentralen Partien), als vielmehr infolge proliferativer Vorgänge (im besonderen auch Intimawucherung) verdickt. Immer mehr gewinnen Fibrocyten (die stellenweise eine fischzugartige Anordnung zeigen) die Oberhand. Kollagene Fasern treten auf, die zum großen Teil ausgesprochen wellig und einander parallel verlaufen. Auch im Bereich des Fettgewebes macht sich die Bindegewebsumwandlung bemerkbar: Die Septen sind verbreitert; mitten durch das Fettgewebe ziehen wellig verlaufende kollagene Bündel. Keine Tuberkelbakterien nachweisbar" *(Reich)*.

Diese ausführliche Schilderung der tularämischen Vorgänge in den Lymphknoten soll einen tiefen Einblick in das Krankheitsgeschehen vermitteln.

„Gegenüber der Eintönigkeit des tuberkulösen „Käses" stellen die oben angeführten Kerntrümmer" — *im Verein mit Erythrocyten — inmitten der tularämischen Nekrobiosen ein Moment der Belebung dar, das — bei anfänglich geäußertem Verdacht auf das Vorliegen einer Tbc. — unbedingt stutzig machen muß" (Reich).*

Nach *Reich* gibt also die histologische Betrachtung tularämisch veränderter Lymphknoten den Anlaß, den anfänglichen Verdacht auf Tuberkulose *„in eine bestimmte, klinisch (und insbesondere auch serologisch) weiter zu verfolgende Richtung zu lenken".*

Grippe

Die ersten „grippeähnlichen Fälle", die sich später als T. herausstellten, wurden in Rußland bei den Wasserrattenjägern im Gouvernement Rjasan 1928 entdeckt. Man konnte damals ein Bacterium über Meerschweinchenpassage nachweisen, das später mit dem Bact. tularense identifiziert wurde *(Zeiß* und *Gausner).*

Da die T. die Symptome einer schweren allgemeinen Infektion zeigt — Fieber, Schüttelfrost, Glieder-, Rücken- und Gelenkschmerzen, retrosternal gelagerte Schmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Erbrechen usw. — kann man sie leicht mit einer schweren Grippe verwechseln *(Hellwig, Sonnenschein, Kavanaugh, Kerl, Drbohlav, Bérésin, Rabe* und *Cruse).* Hauptsächlich bei thorakaler T. ist die Abgrenzung gegenüber einer „echten epidemischen Grippe" *(Schulten)* schwierig, da dann noch die Erscheinungen wie Atembeschwerden, Hustenreiz, Kratzen im Hals und Heiserkeit hinzukommen. So ist es erklärlich, daß die Fehldiagnose häufig Grippe lautet *(Schuermann* und *Hüttner),* welche wochenlang bestehen bleibt *(Trautmann* und *Schneemann),* und erst dann wird die (Fehl-) Diagnose der „therapieresistenten Grippe" verworfen, wenn sich die Erkrankung als T. serologisch nachweisen läßt *(Zimmermann).*

Typhus

Allein schon die Tatsache, daß viele Autoren von einem „typhösen" Erscheinungsbild der T. sprechen, zeigt eine Verwandtschaft im klinischen

Verlauf beider Erkrankungen. Da es sich bei der T. um eine „hochfieberhafte Allgemeinerkrankung" *(Rabe* und *Cruse)* handelt, und das typhusartige Fieber *(Peltier, Arquie, Jonchère* und *Durieux)* oft das einzige hervorstechende Symptom einer allgemeinen Infektion ist *(Francis, Hellwig),* hält man sie oft für Typhus *(Sonnenschein, Bérésin).* Auch der Pulskurvenvergleich beider Krankheiten erhöht die Ähnlichkeit. So ist zunächst der Puls wenig beschleunigt, manchmal sogar geradezu bradykardisch *(Schulten).*

Wellbacher und *Moß* berichten von einem Fall, wo die Agglutination (1:320) an Typhus denken ließ. Dagegen schließt *Zimmermann* den Verdacht auf Typhus durch serologischen Nachweis aus.

Sporotrichose

Francis findet bei 15 Fällen am Vorder- und Oberarm subcutan gelegene Knötchen, die an Sporotrichose erinnern. Auch *Sonnenschein* will bei der ulcerolymphonodalen und lymphonodalen T.-Form Sporotrichose differentialdiagnostisch in Betracht ziehen. Von nichtschmerzhaften, auch an den Armen vielfältig auftretenden, kleinerbsengroßen Knötchen berichtet auch *Oliver* bei *Hedge.* So halten *Shelimire* und auch *Schulten* es für möglich, daß man bei Fällen mit multiplen eingeschmolzenen Hautinfiltraten an Sporotrichose denken kann.

Differentialdiagnostisch kommt also auch bei der T. die Sporotrichose in Betracht *(Kavanaugh; Hitch* und *Smith; Thomas, Cordier* und *Algam).*

Mononucleosis infectiosa

Das bei T. plötzlich auftretende hohe Fieber und die Schwellung der Lymphknoten läßt das Drüsenfieber in Erwägung ziehen *(Kerl).* Die infektiöse Mononucleose ist von T. oft nur sehr schwer und nur mit einem genauen Blutstatus abzugrenzen *(Schulten),* zumal der auftretende Hautausschlag genau wie beim Pfeifferschen Drüsenfieber manchmal akneiformen oder pyodermischen Charakter annimmt. Weiterhin werden durch die Lymphadenitis häufig Nackenschmerzen hervorgerufen *(Trautmann* und *Schneemann).* Bei differentialdiagnostischen Erörterungen weist *Betz-Bareau* darauf hin, daß die infektiöse Mononucleose unter den (Fehl-) Diagnosen eine besondere Rolle spielt.

Zimmermann schließt wiederum durch serologischen Nachweis den Verdacht auf Drüsenfieber aus.

Appendicitis

In Rußland beobachtete *Schulten* bei Soldaten, die unter der Annahme einer Appendicitis operiert worden waren, einen faustgroßen tularämischen Tumor in der Ileo-coecal-Gegend. Die Verwechslung mit akuter Appendicitis ist beim abdominalen T.-Typus naheliegend *(Bansi)*. Ebenso berichten *Schuermann* und *Hüttner* von *T.-Fällen*, die bei abdominal gelagertem Primärkomplex je nach dem Fachgebiet der Ärzte und Kliniken als Appendicitis bzw. andere Krankheiten diagnostiziert worden waren. Es kann also die enterale T.-Form unter dem Bilde einer Appendicitis erscheinen *(Rabe* und *Cruse)*.

Pneumonie

Die bei der thorakalen Form auftretenden Lungenerscheinungen — wie lobuläre Pneumonie — komplizieren die Diagnose der T. *(Wolferz)*. So wirken wandernde Pneumonien mit Folgezuständen und Infektionen seröser Höhlen verlängernd bei T. *Raabe* und *Cruse* fordern deshalb, die pulmonalen Erscheinungen gegenüber den „atypischen Pleuropneumonien" abzugrenzen, während *Thomas, Cordier* und *Algam* behaupten, daß die pneumonischen Formen zu den Seltenheiten gehören.

Panaritium

Zuweilen ist das Aussehen des tularämischen Primäraffektes panaritiumähnlich *(Schulten)*. Von solchen Erkrankungen befallene Patienten wurden unter der Fehldiagnose „Panaritium" in der Universitäts-Hautklinik Würzburg eingeliefert *(Schuermann* und *Hüttner)*. Bei den von *Zimmermann* dargelegten Fällen, lautete so lange die klinische Diagnose „Panaritium mit Drüsenschwellung", bis der Verdacht auf Panaritium serologsich als T. geklärt werden konnte.

Lues

In seltenen Fällen tritt der Primäraffekt in der Genitalregion auf und ist begleitet von einer Anschwellung der inguinalen Lymphknoten. Bei diesem Krankheitsbild lautet die am häufigsten in Frage kommende erste Diagnose primäre Syphilis *(Hitch* und *Smith)*. Ein auftretendes Exanthem richtet auch den Blick auf Lues *(Jung)*. *Thomas, Cordier* und *Algam* erwähnen bei ihren differentialdiagnostischen Erwägungen ebenfalls die Abgrenzung der T. gegenüber Lues.

Ulcus molle

Kerl beschreibt Schwellungen außerhalb der Lymphknoten, die den Bildern des weichen Schankers nicht unähnlich sind. Bei einem Auftreten des Primäraffekts in der Genitalregion denkt *Jung* an Ulcus molle. Seine differentialdiagnostische Erwägung gegenüber T. fordern *Thomas, Cordier* und *Algam.*

Lymphogranuloma inguinale

In den von *Kerl* beobachteten Krankheitsfällen handelte es sich vorwiegend um Erkrankungen, bei welchen der in der Genitalregion gelegene Lymphknotenapparat in Mitleidenschaft gezogen war. *Hitch* und *Smith* sprechen vom Auftreten des Primäraffekts in der Schamgegend mit einhergehender Vergrößerung der inguinalen Lymphknoten. Bei dieser von den drei Autoren angeführten Lokalisation kann man an das Lymphogranuloma inguinale denken. Die von *Jung* beobachteten und ausgewerteten Fälle bieten die gleiche Möglichkeit, die T. – da der Primäraffekt in der Regio pubica liegt – mit Erkrankungen zu verwechseln, die eigens dem dermatologischen Fachgebiet angehören. Die mikroskopischen Untersuchungen von *Randerath, Reich* u. a. weisen auch eine Ähnlichkeit beider Krankheiten auf.

Undulierendes Fieber

Je nach der vorliegenden Form der T. kommen verschiedene Infektionskrankheiten differentialdiagnostisch in Betracht. So denkt *Sonnenschein* bei der „typhösen" T.-Erscheinungsform an undulierendes Fieber. Auch *Kavanaugh* erwähnt die Ähnlichkeit der Symptome beider Erkrankungen, und *Schulten* wurde hauptsächlich durch die Fieberwellen bei T. an das undulierende Fieber einer Bangschen Erkrankung erinnert.

Fleckfieber

Schon *Francis* erwähnt, daß eine Ähnlichkeit zwischen den bei T. und Fleckfieber auftretenden Ausschlägen besteht. Auch *Peltier, Arquié, Jonchère* und *Durieux* dachten an die Fleckfiebergruppe. *Landsiedl* beobachtete zweimal eine rasch schwindende Hauterscheinung, die von einem frischen Fleckfieberausschlag nicht zu unterscheiden war. Aus dem Rußlandfeldzug liegen Berichte von Fällen vor, die ein flüchtiges, klein- oder auch großfleckiges Exanthem zeigten, welches an Fleckfieber erinnern konnte *(Schulten).*

Pest

Im Jahre 1930 veröffentlichte *Zeiß* eine Arbeit unter dem Titel „Die Pest in Rußland". Als er den pestähnlichen Lymphknotenerkrankungen nachforschte, konnte er ihre Beziehungen zur T. aufklären, denn inzwischen konnten die in Amerika, Japan und Rußland aufgetretenen Krankheitsfälle als identisch mit T. diagnostiziert werden. Deutliche Vergrößerung und Schmerzhaftigkeit von Milz und Leber wurde beobachtet, ikterische Gesichtsfarbe und charakteristische Anämie, ebenso eine zitronengelbe Färbung der inneren Schleimhäute. Diese Gelbfärbung fand sich schon bei Krankheitsbeginn, noch bevor eine Lymphknotenschwellung auftrat und blieb auch noch nach Ende der Krankheit eine Zeitlang sichtbar. Bubonen traten häufig in der Hüftgegend auf. Dieses klinische Bild glich dem einer „leichten Beulenpest mit pestähnlicher Sepsis". Auch *Sonnenschein* spricht von Veränderungen an inneren Organen, die pestähnlich sind, und *Schulten* will in Pestgegenden bei schweren äußeren und thorakalen T.-Fällen die Diagnose Pest erwägen.

Veränderungen des Zentralnervensystems

Gröbere Veränderungen des Zentralnervensystems wurden von *Schulten* selten beobachtet. *Thomas, Cordier* und *Algam* geben der selben Erkenntnis Ausdruck. Sind jedoch die Organe des Zentralnervensystems betroffen, dann werden in diesen Fällen häufig die weichen Hirnhäute in Mitleidenschaft gezogen. Diese schweren Fälle von T. wurden von einem Meningismus begleitet *(Schulten* und *Scheppach).*

Plaut-Vincentsche Angina

Andrejew gibt eine Übersicht über die Verlaufsformen der von ihm beobachteten tularämischen Fälle und teilt dabei eine „anginöse" Form ab, welche „unter dem Bilde einer Plaut-Vincentschen Angina" verläuft. Die bei T. subjektiv empfundenen Halsschmerzen gleichen denen einer Angina *(Drbohlav).* Die Halserscheinungen bei T. werden gelegentlich für eine Plaut-Vincentsche Angina gehalten *(Schulten),* da sich manchmal in der Einzahl auf einer Tonsille ein tiefes, kraterförmiges Geschwür befindet *(Schulten; Bansi).*

Der von *Meyer* Ende 1952 beobachtete T.-Fall, der der tonsillolymphonodalen Verlaufsform angehört, soll hier näher beschrieben werden.

Eine 46 Jahre alte Frau wurde im Dezember von einem Hals-, Nasen-, Ohrenarzt zur Diagnosestellung einer Mandelerkrankung in die Klinik eingewiesen. Bei der Untersuchung fand man die rechte Gaumenmandel normal, die linke bei nur unwesentlicher Vergrößerung etwas stärker gerötet. Die linke Tonsille zeigte am Übergang in den Zungengrund ein rundes 3–4 mm im Durchmesser großes Ulcus, mit tiefrotem, wallartig aufgeworfenem Rand. Die weiß-grau belegte Geschwürsfläche trug im Zentrum einen „tiefroten kleinen Knopf, wie eine kleine Granulation oder ein eingetrocknetes Bläschen aussehend" *(Meyer)*.

Die submandibulären Lymphknoten waren auf etwa Kirschengröße geschwollen, jedoch nicht druckschmerzhaft.

Meyer schreibt, daß jeder deutsche Hals-Nasen-Ohrenarzt, der dieses Krankheitsbild zum ersten Male sieht, an eine Plaut-Vincentsche Angina, eine Angina lacunaris oder an eine Diphtherie gedacht hätte.

Bei der histologischen Untersuchung des excidierten Ulcus wurde spezifisches Granulationsgewebe gefunden, das – nachdem die verschiedenen Reaktionen auf Lues negativ waren – den Verdacht auf T. lenkte. Der in der Universitätshautklinik Würzburg durchgeführte Hauttest auf T. verlief positiv, ebenso sicherte die Agglutinationsreaktion im Bakteriologischen Institut Würzburg mit den Titerwerten 1 : 640 + + + bis 1 : 1280 + die Diagnose.

Diphtherie

Die bei T. beobachteten Halserscheinungen kann man auch für Diphtherie halten. Es treten hierbei ein kleines Geschwür oder mehrere oberflächlich, weißlich belegte Ulcerationen auf, die oft in der Nähe der Tonsillen sitzen *(Schulten)*. Sitzt das tularämische Ulcus an den Tonsillen, so zeigt es ein „diphtheroides Vorstadium". Genau wie bei der Diphtherie setzt schnell eine diffuse Schwellung der regionalen Lymphknoten ein; besonders schwellen die Lymphknoten des Kieferwinkels und der Submaxillen an *(Bansi)*. *Zimmermann* berichtet auch von einer klinischen Diphtherie ohne Bacillennachweis, und *Rabe* und *Cruse* fordern differentialdiagnostische Erwägungen gegenüber der Diphtherie.

Parinaudsche Conjunctivitis

Findet man bei einem Kranken eine unilaterale Conjunctivitis mit regionaler Lymphadenitis, dann besteht T.-Verdacht *(Kavanaugh).* So weist auch *Kerl* darauf hin, daß bei der „ulceroglandulären" T.-Form die Parinaudsche Conjunctivitis in Betracht gezogen werden muß. *Schmidt* erscheint es zweifelhaft, ob die Länder, die angeblich frei von T. sind, aber Berichte von Parinaudscher Conjunctivitis vorliegen haben, tatsächlich keine T.-Kranke haben. Auch *Schulten* will die Parinaudsche Conjunctivitis gegenüber T. differentialdiagnostisch abgegrenzt haben.

Katzenkratzkrankheit (maladie des griffes de chat)

Bolgert, Sourel und *Soulé* erwähnen bei ihren Krankheitsfällen von Katzenkratzkrankheit (Kkk.) die Differentialdiagnose gegenüber der T., ebenso die schweizer Ärzte *Gsell, Forster* und *Klaus.*

Auf Änlichkeiten im Verlauf beider Krankheiten — besonders dann, wenn es sich um die „cuto-glanduläre" Form handelt — weisen *Wegmann, Usteri* und *Hedinger* hin.

Der erste in Deutschland aufgetretene, von *Schuermann* und *Reich* diagnostizierte und beschriebene Kkk.-Fall, ließ auch die T. bei der Diagnose erwägen.

Bei einem 31jährigen Kraftfahrer bildete sich ein „kleines Knötchen an der Nase, das sich bald in ein eitriges, schmerzloses Geschwür verwandelte" *(Schuermann* und *Reich).* 1—1½ Wochen später schwoll der Bereich der Lymphonodi submandibulares und parotidici (jedoch bei nur geringer Schmerzhaftigkeit) an.

Schuermann und *Reich* schreiben zur Histologie des Primäraffekts und des excidierten Lymphknotens folgendes: „Das feingewebliche Bild des (cutan lokalisierten) *Primäraffekts* erinnert (in seinem Randbezirk) bezüglich der Papillarkörper-Oberhautkonfiguration — im Hinblick auf die dabei aufgezeigte papilläre Wucherung des obersten Dermas in Verbindung mit unregelmäßiger Akanthose sowie ostiofollikulär betonter Hyperkeratose — sehr an das beim tularämischen Primäraffekt beobachtete."

„Der excidierte Lymphknoten bot fast in toto eine reticulumzellige Metamorphose. Lymphocyten waren nur hier und da (in Form kleiner rundlicher Herde) noch feststellbar. Inmitten des reticulär umgebauten Parenchyms fanden sich — vor allem in den Randbezirken — herdförmige, nur hier und da konfluierende Nekrobiosen, die zum Teil an die bei der Tularämie auftretenden erinnerten."

Beziehungen zu anderen Krankheiten

Schultens Beobachtungen möchte ich zuerst darlegen. Er sah Fieberbilder, die an Malaria und Fünftagefieber erinnerten. Die dabei auftretenden starken Kopfschmerzen und das Vorhandensein eines Milztumors bestärkten noch den Verdacht auf Malaria. Sorgfältige Blutuntersuchungen, die vor Verwechslungen schützen, sind hierbei angezeigt. Dasselbe ist bei der schwer zu diagnostizierenden, symptomarm verlaufenden Trichinose nötig; denn es bestehen differentialdiagnostische Zusammenhänge zwischen den nur kurz anhaltenden Fieberzuständen der leichten T.-Fälle und der Trichinose. *Schulten* erwähnt weiterhin das Dengue- und Pappatacifieber, zwei Krankheiten, die im Osten und Südosten Europas nicht selten vorkommen. Die hauptsächlich bei der inneren Form der T. auftretenden im Rücken und den Gelenken lokalisierten Schmerzen, können in anderen Fällen in den Knochen, z. B. in den Schienbeinen, erscheinen. Dies erschwert dann die Unterscheidung vom Wolhynischen Fieber. Die bereits erwähnten Bilder flüchtiger, klein- oder auch großfleckiger Exantheme zeigen auch das Aussehen von Masern und Scharlach *(Schulten; Fuhs)*. Ferner führt *Schulten* Hautveränderungen an, wie Urticaria, Ekzem *(Kerl)* oder „Aphthen". Letztere werden als kleine, oberflächlich weißlich belegte Geschwüre gesehen.

Netherton fand in einem Fall eine frische sekundäre Papel und excidierte sie. Die histologische Untersuchung ergab ein kleines Bläschen, welches solche Veränderungen zeigte, wie sie bei Pocken oder bei einem Herpes auftreten.

Rabe und *Cruse* kamen selbst zu der Diagnose Lymphosarkom, als sie Fälle von T. mit massiven Lymphknotenschwellungen zu Gesicht bekamen. Weiterhin geben sie Bilder aus ihrem Krankenmaterial an, die einer Adnexitis glichen. Wegen der „hochfieberhaften Allgemeinerkrankung" wurde auch häufig an Sepsis gedacht *(Sonnenschein; Rabe* und *Cruse)*. Von *Thomas, Cordier* und *Algam* werden Blastomycose, Aktinomykose, ebenso Frühjahrskatarrh und Trachom mit T. in Zusammenhang gebracht.

Von einer nur auf dem Scrotum aufgetretenen Hauterscheinung, die vollkommen einem Ekzem glich, berichten *Kerl* und *Beiglböck*.

Schuermann und *Hüttner* führen unter den möglichen Fehldiagnosen noch den Tonsillarabsceß an.

Fuhs und *Bansi* sahen bei der lymphonodalen T.-Form Bilder, die die Lymphogranulomatose Paltauf-Sternberg differentialdiagnostisch erwägen ließen.

Hitch und *Smith* halten bei der Anschwellung der inguinalen Lymphknoten die Diagnose einer krebsähnlichen Erkrankung für möglich, weiterhin wollen sie an eine späte Lymphangitis bei der Differentialdiagnose denken.

Endlich gibt noch *Jung* die Tuberculosis cutis colliquativa als Krankheit an, die mit T. verwechselt werden kann.

Die große Anzahl der unter dem Kapitel „Zur Differentialdiagnose" angeführten Krankheiten zeigt deutlich, daß die T. unter den verschiedensten Krankheitsbildern verlaufen kann. Daraus erklären sich auch allein schon die vielen Fehldiagnosen, unter welchen die T.-Kranken in die Universitäts-Hautklinik in Würzburg eingeliefert wurden. Die gleichen Erfahrungen haben auch *Rabe* und *Cruse* gemacht, ebenso *Schulten*, der im Rußlandfeldzug allein die Möglichkeit hatte, 500 T.-Fälle auszuwerten und daher die mannigfaltigsten Krankheitsbilder angeben konnte, die sich später als T. diagnostizieren ließen. Deshalb erscheint auch die Forderung von *Schuermann* und *Hüttner* nach differentialdiagnostischen Erörterungen der T. in ihrer Arbeit „Tularämie in Deutschland" gerechtfertigt, wo es wörtlich heißt: „Da dem Auftreten von größeren Tularämieepidemien nach *Jusatz* häufig ein bis zwei Jahre vorher kleinere Erkrankungszahlen dieser Zoonose vorausgehen, sollte auch aus diesem Grunde in Zukunft die Tularämie differentialdiagnostisch in Deutschland mehr berücksichtigt werden."

Kerl gibt an, daß „die Tularämie in den verschiedenen Ländern verschieden verlaufen kann", und daß sich keine „allgemeingültige Regeln" für den Krankheitsverlauf aufstellen lassen.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es meine Aufgabe, die T. gegenüber dem Fleckfieber, der infektiösen Mononucleose und dem Typhus differentialdiagnostisch abzugrenzen.

Wie schon unter dem Kapitel „*Fleckfieber*“ erwähnt wurde, konnte *Landsiedl* bei zwei T.-Kranken typische Fleckfieberexantheme sehen.

„Bei dem einen Patienten ergab sich aus der Flüchtigkeit – 24 Stunden Dauer – dem leichten Krankheitsbild, dem Fieberverlauf und endlich aus der Agglutinationsprobe bald die Diagnose Tularämie. Der zweite besonders eindrucksvolle Fall sei genauer geschildert.

Der Ofm. V. erkrankte Mitte März mit hohem Fieber und Kopfschmerzen. Nach seiner Angabe trat am 4. Krankheitstag ein Ausschlag auf. Am 5. Krankheitstag konnte ich den Patienten am Hauptverbandplatz untersuchen. Es bestand Fieber und ein sehr reichliches, ziemlich kleinfleckiges, leicht livides, makulöses, teils vielleicht auch angedeutet papulöses Exanthem, das am Stamm, den Gliedmaßen und auch reichlich an den Handtellern lokalisiert war. Es unterschied sich in keiner Weise von einem frischen Fleckfieberexanthem. Die Milz war eben am Rippenbogen tastbar, die Zunge ziemlich belegt. Am nächsten Tag wurde der Patient über meine Seuchenstation abtransportiert. Ich konnte ihn leider selbst nicht mehr sehen, da ich noch am Hauptverbandplatz dienstlich zurückgehalten war. Doch teilte mir mein sehr verläßlicher San.-Dienstgrad, ein Mediziner, mit, daß der Ausschlag nicht mehr deutlich zu sehen gewesen sei. Trotzdem glaubte ich vor allem mit Rücksicht auf die Beteiligung der Handteller an der Diagnose Fleckfieber nicht zweifeln zu müssen. Wie der Patient später angab, verschwand nach dem Abtransport der Ausschlag rasch völlig. Er wurde schließlich am 11. April als geheilte Tularämie zur Truppe entlassen. Die Agglutinationsergebnisse waren Weil-Felix 1:50, Tularämie 1:100 positiv. Die weiteren Ergebnisse bewiesen nun, daß es sich tatsächlich um Tularämie gehandelt hatte. Am 26. April erkrankte nämlich der Patient unter ähnlichen Erscheinungen wie das erste mal. Bei der Einlieferung am 29. April konnte ich an der Haut die gleichen Erscheinungen wie im März feststellen. Es fand sich ein typisches, diesmal aber weniger reichliches Fleckfieberexanthem, das auch wieder die Handteller befallen hatte. Der weitere Verlauf und die bald 1:800 positive Agglutination nach Weil-Felix sicherten diesmal einwandfrei die Diagnose Fleckfieber.

Dieser Fall beweist also, daß bei Tularämie auch ein Exanthem vom Aussehen eines typischen Fleckfieberexanthems auftreten kann. Allerdings bestand der Ausschlag nur relativ kurze Zeit. Er führte aber, besonders da er am 4. Krankheitstag auftrat, zu einer falschen Diagnose.“

Das von *Landsiedl* geschilderte Fleckfieberexanthem trat – wie es für Fleckfieber charakteristisch ist – am 4. Krankheitstag auch an den Hand-

tellern auf. *Matthes* und *Curschmann* geben als Ausbruchstermin für das Fleckfieberexanthem den 4.–6. Tag an. *Jacobi* und *Dörschel* machten die Beobachtung bei Verdachtsfällen von Fleckfieber (Fl.), die sie in der fraglichen Zeit zweistündlich anschauten, daß der Ausschlag vom 3.–7. Tag sichtbar wurde und „schlagartig" auftrat.

Dagegen berechneten *Hitch* und *Smith* als Durchschnittswert für die Zeit des Erscheinens der T.-Ausschläge 16 Tage.

Wie *Landsiedl* schreibt, war der fleckfieberartige tularämische Hautausschlag nur kurz sichtbar, was beim Fleckfieber wohl kaum vorkommen dürfte. Nach *Schulten* ist nämlich das Exanthem beim Fl. viel ausgeprägter und anhaltender als bei T.

Bevor die für das Fl. typischen Roseolen auftreten, scheinen die in der Tiefe der Haut liegenden Effloreszenzen durch, was der Haut ein eigenartig „marmoriertes" Aussehen verleiht, auf welches *Murchison* zuerst hinwies. Auch *Jacobi* und *Dörschel*, die die Entwicklung von 108 sicheren Fl.-Erkrankungen von allem Anfang an beobachteten, machten auf diese „Marmorierung" aufmerksam, die ich bei T. in der mir zur Verfügung stehenden Literatur nicht finden konnte.

Die nach dieser „Marmorierung" erscheinenden Fl.-Roseolen sind zunächst hellrot, ändern ihre Farbe aber bald in ein dunkleres Rot um und werden fast gleichzeitig livide. Findet eine petechiale Umwandlung der Roseolen statt, dann tritt diese anfangs der 2. Woche auf *(Matthes* und *Curschmann).*

Da das Exanthem beim Fl. meistens rein maculös erscheint, papulöse Formen aber zweifellos auch vorkommen *(Matthes* und *Curschmann),* diese Formen bei T. gleichfalls beobachtet und beschrieben sind *(Francis, Whitels* und *Anthony, Flick, Vail, Maclachlan, Fetter* und *Cratty),* wird sich wohl nur schwer eine genaue Differenzierung von T. und Fl. allein durch die Beschaffenheit des Ausschlages ergeben. Erst auf der „Höhe der Krankheit" wird aus dem Krankheitsbild allein die Diagnose Fl. gestellt werden können *(Jacobi* und *Dörschel).*

Die Histologie der Fl.-Roseole, wie sie *Fränkel* 1914 in ihrem Bau beschrieben hat – und 1942 von *Dietrich* für die Fl.-Diagnose wieder empfohlen wurde – kann in der Diagnose weiterhelfen.

Nach *Dietrich* „fallen in den Fleckfieberroseolen dicke Infiltrate um Arteriolen der oberen Hautschicht auf. Nicht alle Gefäße sind betroffen und auch diese nicht gleichmäßig. Man muß daher Serienschnitte legen oder wenigstens zahlreiche Schnitte durchmustern, bis man solche zur Epidermis aufsteigende infiltrierte Stämmchen findet. Weiterhin ist aber eine Wandschädigung inmitten der Infiltrate erkennbar. Sie geht von hyaliner Aufquellung der Wand im Anfang bis zu völliger scholliger Nekrose, mit Ausfüllung der Lichtung durch feinkörnige Massen. Dazu kommt weiterhin noch eine adventitielle Zellwucherung, ebenfalls mit Verquellung und scholligem Zerfall. Dadurch werden spindelartige oder knötchenförmige Verdickungen an Gefäßen (Fleckfieberknötchen) gebildet. Wie schon *Fränkel* betonte, gibt es keine andere Hautaffektion, bei der ähnliche Veränderungen anzutreffen sind."

Zeigt das mikroskopische Bild bei einem fleckfieberartigen Ausschlag diese Erscheinungen nicht, dann liegt auch kein Fl. vor. Die Diagnose Fl. kann mit oben angegebener Methode schon nach 6 bis 10 Stunden gestellt werden *(Dietrich)*.

Interessante Beziehungen bestehen zwischen „Exanthemausbruch und Pulsverlauf bei Fleckfieber" *(Bauer* und *Heimberger)*. Beide Autoren fanden, daß der Ausschlag ziemlich regelmäßig dann ausbrach, wenn die Pulszahl bis auf 100 Schläge pro Minute und darüber anstieg. Diese Erscheinung ist so charakteristisch, daß an Hand der Puls- und Fieberkurve das Alter des Fl.-Exanthems bestimmt werden kann.

Berichte über ähnliche Erscheinungen bei T. konnte ich nicht finden.

In der Ruhe ist der Puls in der Regel bei T. stark beschleunigt, fast immer regelmäßig und gut blutgefüllt und steigt bei Bewegung noch an *(Schulten)*. Im Gegensatz dazu berichten *Matthes* und *Curschmann* von Fl.-Fällen gefangener Russen, bei denen der Puls sehr labil war, vor allem aber verlangsamt. In einem Falle betrug die Pulszahl nur 99 Schläge pro Minute bei einer Temperatur von 40° C. Überhaupt fehlen bei T. meist die „gröberen Erscheinungen von Seiten des Kreislaufs". Diese sind beim Fl. fast immer nachzuweisen. Die Labilität des Pulses Fl.-Kranker ist als Zeichen der Zirkulationsschwäche zu werten und bedingt eine im späteren Krankheitsverlauf auftretende Frequenzsteigerung des Pulses. *Matthes* und *Curschmann* sprechen sogar von einer *„oft tödlichen Zirkulationsschwäche"*, die sich durch einen auffallend niedrigen Blutdruck *(Munk)* ausdrückt, während *Schulten* bei T. die Erfahrung machte, daß der Blutdruck normal oder gelegentlich etwas erhöht ist. Außerdem tritt bei Fl. häufig Nasenbluten auf *(Matthes u. Curschmann)*, während ich in der T.-Literatur Epistaxis nur einmal bei *Ohara* erwähnt fand.

Als Beteiligung des Zentralnervensystems kann man die bei den meisten T.-Kranken im Krankheitsbeginn auftretenden starken Kopfschmerzen betrachten *(Schulten)*. Jedoch ist eine stärkere Beeinträchtigung des Sensoriums, wie sie beim Fleckfieber zu finden ist, im allgemeinen nicht vorhanden.

Gewöhnlich findet man bei Fl.-Kranken „schreckhafte Delirien", die den Kranken aus dem Bett treiben, außerdem „tickartige Zuckungen" besonders im Facialisgebiet, weiterhin ein Zittern der herausgestreckten Zunge. Diese Zuckungen und das Zittern erschweren das Sprechen *(Matthes* und *Curschmann)*.

Unterschiedliche Merkmale zeigen die bei T.- und Fl.-Kranken angeführten Glieder-, Gelenk-, Rücken- und Brustschmerzen. Die Schmerzen sind bei Fl. „scharf lokalisiert, z. B. heftige Schmerzen im linken Knie" *(Matthes* und *Curschmann)*. Ebenso hörten letztgenannte Autoren während einer Fl.-Epidemie in einem russischen Gefangenenlager Klagen über Schmerzen in den Unterschenkeln. Die Waden waren dabei sehr druckempfindlich. Dieselben Wadenschmerzen konnte auch *Landsiedl* bei Fl.-Kranken schon in den ersten Krankheitstagen wahrnehmen und schrieb hierzu: „Es bestand dabei immer eine äußerst hochgradige Druckempfindlichkeit der Wadenmuskulatur, wie ich sie bei Tularämie nicht sah."

Sowohl T. als auch Fl. beginnen anscheinend meistens ganz akut aus bester Gesundheit heraus mit Schüttelfrost und Fieber. Jedoch ist es beim Fl. so, daß 1–2 Tage vor dem hohen Fieber schon „geringere Fieberbewegungen" vorausgehen *(Matthes* und *Curschmann)*. Nach dem Fieberanstieg ist das Gesicht beim Fl.-Kranken gerötet und um die Augenlider leicht gedunsen. Eine „Konjunktivitis mit lebhafter Injektion" besteht, die so stark ausgeprägt sein kann, daß sie zu einer Chemosis führt *(Matthes* und *Curschmann)*. Vom „Kaninchenauge" der Fl.-Kranken sprechen auch *Jacobi* und *Dörschel*, wobei oft Augenschmerzen und Lichtscheu angegeben werden.

Nach *Matthes* findet sich bei 80 Prozent der Fl.-Erkrankungen auf der Höhe der Krankheit eine mäßige Leukocytose mit ausgesprochener Neutrophilie, mit Werten zwischen 8000 und 15 000, bei schweren Fällen sogar Werte bis 25 000.

Für den akuten Verlauf der T. gibt *Schulten* Leukocytosen bis 15 000 an, bei denen die Neutrophilen eine gewisse Linksverschiebung ohne stärkere toxische Granulierung zeigen. Diese Lymphocytose ist bei der T. schon frühzeitig vorhanden. Die Eosinophilen werden manchmal deutlich ver-

mehrt. Das rote Blutbild zeigt normale Werte, jedoch treten gelegentlich hypochrome Anämien auf. Die Senkung ist beschleunigt und zeigt bei schweren T.-Fällen, mit in den Lymphknoten und Lungen sitzenden Fokalherden, Senkungsgrade von 60—80 mm in der ersten Stunde.

In den Lymphocyten der Fl.-Kranken finden sich bei Doppelfärbung *(Jenner, Giemsa)* in etwa 50 Prozent der Fälle azurophile Körnelungen.

Fuhs bemerkt, daß sich im Verlauf einer T.-Erkrankung anscheinend regelmäßig eine absolute Lymphocytose entwickelt, die häufig mit einer relativen Lymphocytose einhergeht. „Dieses Ergebnis ist bei einer subakut bis chronisch verlaufenden Infektionskrankheit eigentlich nicht verwunderlich" *(Fuhs).*

Ein Kennzeichen für Fl. dürfte auch die von *Matthes* und *Curschmann* stark (bisweilen sogar fast schwärzlich) belegte Zunge sein.

Die im Mund bei Fl. und T. auftretenden Erscheinungen tragen vielleicht auch etwas zur Differenzierung beider Krankheiten bei.

Schulten schreibt, daß z. B. bei der thorakalen T. gelegentlich eine „glasige Schwellung und bläulich-rote Verfärbung des Zäpfchens und des vorderen Gaumenbogens auf einer oder auf beiden Seiten" auftrat, weiterhin dunkelrote, linsengroße Erhebungen an der hinteren Rachenwand. Diese Schwellungen der hinteren Rachenwand hält er für Reaktionen des lymphatischen Gewebes. Weiter berichtet er von „tautropfenartigen Gebilden" an der Mundschleimhaut neben den letzten Molaren des Unterkiefers, und von „gruppenförmig zusammenstehenden Knötchen oder flachen Geschwüren", wobei letztere im späteren T.-Stadium auftreten.

Matthes und *Curschmann* beobachteten bei Fl. oft eine Angina, „die sich mit kleinen roten Flecken auf das Zäpfchen und die Schleimhaut des Gaumens fortsetzt". *Jacobi* und *Dörschel* bezeichnen den „Grippehals" — eine diffuse Rötung des ganzen Rachens — als fleckfieberverdächtig und berichten, daß bei 70 Prozent ihrer Kranken dem Fl.-Exanthem ein Exanthem im Munde vorausging, das einem Masernenanthem am ehesten ähnelt.

Erwähnt sei noch die von *Wiener* für Fl.-Kranke charakteristisch angesehene Farbreaktion im Urin. Bei dieser Reaktion tritt im Fl.-Falle eine Grünfärbung, im Falle einer anderen Erkrankung eine Blaufärbung ein.

Der Erreger des Fl., den *Ricketts* im Darminhalt von Läusen und *Prowazek* im menschlichen Blut gefunden haben, trägt den Namen der Entdecker: Rickettsia Prowazeki. Bereits im Anfang des Leidens kann man ihn im Blut des Menschen und zwar besonders in den Leukocyten nachweisen.

Eine weitere zuverlässige Methode zur Diagnosestellung ist die *Weil-Felix*sche-Reaktion, die ab dem 5. Krankheitstag *(Dietrich; Jacobi* und *Dörschel)*, nach *Matthes* und *Curschmann* am Ende der ersten Krankheitswoche positiv wird. Als beweisend für Fl. gilt ein Agglutinationstiter von 1:200.

Steiner und *Vitecek* züchteten aus dem Urin von Fl.-Kranken einen Proteus, der später als Proteus X bezeichnet wurde. Dieser bildet mit Fl.-Krankenserum eine spezifische Agglutinationsreaktion. Weiterhin hat man die Möglichkeit, im Zweifelsfalle den Patienten mit einer aus dem Proteus X hergestellten Vaccine zu impfen. Liegt Fl. vor, dann erscheint keine entzündliche Reaktion, die im Falle von nicht vorliegendem Fl. fast stets auftritt *(Friedberger* und *von der Riß)*. Bei der Anwendung dieser, der Hautreaktion von *Dick* und *Schick* analogen Probe mit dem Impfstoff „Exanthin", kam man zu der Feststellung, daß nicht nur Fl.-Kranke, sondern auch Fl.-Rekonvaleszenten noch nach vier Jahren keine positiven Reaktionen zeigten *(Nemschilow)*.

Jacobi und *Dörschel* führen als für Fl. spezifisch noch die Trockenblut-Agglutination an, die sich schneller als die *Weil-Felixsche* Probe durchführen läßt.

Wie man sieht, bestehen mannigfaltige Möglichkeiten zur Stellung der Fl.-Diagnose.

Die Diagnose T. kann durch den Nachweis des Bact. tularense aus dem Blut und Drüsensaft mit Tierversuch oder Kultur gestellt werden, außerdem kommen „immunologische Reaktionen" in Betracht *(Gotschlich)*.

Entsprechend dem *Fickers*chen Typhusdiagnostikum führt man die *Widal*sche Reaktion mit abgetöteten Kulturemulsionen des Bact. tularense aus. Der positive Ausfall der Reaktionen in Verdünnungen von über 1:100 gilt als Beweis für T. Auch noch nach Jahren ist bei überstandener T. diese Reaktion positiv. Es ist zu erwähnen, daß die Patientensera bei Pest- und Pseudotuberkelbacillen nicht mit agglutinieren, jedoch die Brucellen. In Verdünnungen oberhalb 1 : 100 beträgt diese Mitagglutination jedoch nur 4 Prozent und spielt deshalb kaum eine Rolle *(Gotschlich)*.

In Ergänzung zur Serumuntersuchung ist noch die Hautreaktion zu nennen. Es handelt sich dabei um eine auf 58° C abgetötete Kulturaufschwemmung *(Gotschlich)*, von der 0,1 ccm in der Verdünnung 1 : 1000 intra-cutan injiziert werden. Vorher ist jedoch die Injektionsflüssigkeit durch Wasserstoffsuperoxyd, Kaliumpermanganat oder Formol zu entgiften. Dieses Antigen ist unter den Bezeichnungen „Tularämin" oder „Tularin" im Handel. *Schulten* gibt an, daß in 1 ccm dieses Diagnostikums etwa 100 Millionen Keime enthalten sind. *Gottschlich* bestätigt die Erfahrungen *Foshays*, daß nach Injektionen von Tularämin „stürmische örtliche und allgemeine Erscheinungen", wie „ausgedehnte lokale Herde mit zentraler Nekrose, Lymphdrüsenschwellungen, hohes Fieber" beobachtet wurden. Nach *Schulten* tritt im positiven Fall nach 3—8 Stunden eine scharf umschriebene Rötung und Schwellung der Haut auf, die sich innerhalb von 48 Stunden bis auf einen mehrere cm umfassenden Durchmesser ausdehnen kann. Einige Male bildet sich eine kleine Blase mit anschließender Nekrose, ein Bild, das sich auch manchmal bei der T. als spontaner Hautausschlag zeigt. In anderen Fällen kommt es in der Umgebung der Injektion zu einer Lymphangitis und Lymphadenitis, oder am Tage danach zu Allgemeinreaktionen mit Fieber und Störungen des Gesamthabitus. Herdreaktionen, die sich als stärkere Schwellung der bereits befallenen Lymphknoten, Verstärkung des Hustenreizes oder andere Lokalerscheinungen zeigen, treten auch auf. In seltenen Fällen wird die Hautreaktion erst nach 5—6 Tagen positiv. Auch dann zeigt sich an der Injektionsstelle eine Rötung und Schwellung. Vollkommen negative Fälle hält *Schulten* für sehr selten.

Ganz allgemein läßt sich sagen, daß der Gesamthabitus des Fl.-Kranken viel stärker beeinflußt ist, als der des T.-Kranken *(Schulten)*.

Trautmann und *Schneemann* berichten, daß bei der „anginösen" Verlaufsform der T., dem klinischen Bilde nach die *infektiöse Mononucleose* (i. M.) differentialdiagnostisch in Betracht kommt. Besonders dann, wenn – wie es bei einem ihrer Kranken war – ein Exanthem von flüchtig wechselndem und polymorphem Aussehen erscheint.

„Ein Kranker, der am oberen Rumpf und an den Beinen kurze Zeit ein Exanthem hatte, hatte gleichzeitig eine deutliche Konjunktivitis und eine gewisse Rötung der Rachenteile. Bei diesem Kranken (ein junger Mann) hatten wir zunächst Verdacht auf eine infektiöse Mononucleose, bis wir anamnestisch auf den Hasen stießen."

Die Beobachtung von *Lehendorf* und *Schwarz*, daß das Drüsenfieber (Drf.) eine Erkrankung des Kindesalters und der jugendlichen Erwachsenen ist, läßt diesen Verdacht erklärlich erscheinen, zumal gerade bei jugendlichen Erwachsenen (und dies war ein junger Mann) das Drf. von Anginen – hier Rötung der Rachenteile – begleitet ist.

Zwei Faktoren erklären die Tatsache, warum in der Hauptsache Kinder und Jugendliche an Drf. erkranken.

1. Ist *„ein aktives, reaktionsfähiges und reaktionsbereites* Lymphgewebe Voraussetzung". Dieses Gewebe ist bei Kindern in reichem Maße vorhanden und bereit, auf Reize zu reagieren.

2. Eine Erkrankung an i. M. in der Jugend verleiht dem Individuum wahrscheinlich eine dauernde Immunität *(Lehendorf* und *Schwarz).*

Allein der Umstand, daß man bei T. keine vorzugsweise Erkrankung von Kindern findet, kann vielleicht differentialdiagnostisch bedeutungsvoll sein. Unter den 464 von *Morly* berichteten Drf.-Fällen finden sich nur 20 Erwachsene davon nur 3 über 40 Jahre.

Im folgenden sollen die Hauterscheinungen bei i. M. beschrieben werden. Diese treten zwar nicht selten auf und wechseln häufig ihre Art, sind jedoch keine zu dieser Krankheit gehörende klinische Zeichen *(Lehendorf* und *Schwarz). Pfeiffer* schreibt noch, daß bei Drf. keine Hauteruptionen vorkommen. Als erster berichtet wohl *Heubner* von einem scharlach-, masern- oder rötelartigen Exanthem, das jedoch als solches nicht diagnostizierbar war. Brust und Oberarme waren dabei intensiv rot gefärbt. Die Grenze gegen die gesunde Haut war ziemlich scharf, ähnlich wie bei Urticariaflecken.

Einen bei flüchtigem Ansehen scharlach- oder rötelartig erscheinenden Ausschlag sah auch *Herschelmann* am Rücken und der Innenseite der Oberschenkel eines 4jährigen Knaben.

Von urticariellen Exanthemen liegen Berichte von *Protassow* und *Botschowsky* vor. *Korsakoff* zitiert *Tschaikowsky*, der ein Erythema multiforme bei zwei Patienten sah. *Löhe* und *Rosenfeld* berichten bei einem atypisch verlaufenen Fall von Monocytenangina und *Thorton* bei einem 5½jährigen Mädchen von der gleichen Hautaffektion.

Einen lichenoiden Ausschlag sah *Chapman*, und *Burnet* beobachtete einen aus feinen roten Punkten bestehenden flüchtigen Rash.

Die Beschreibung eines rubeoliformen Exanthems liegt von *Deussing*, die eines roseolaartigen von *Longcope* vor.

Einen flüchtigen, scarlatiniformen Rash haben auch *Balbridge*, *Rohner* und *Hansmann* gesehen, während *Downey* und *Mc Kinley* eigenartig bräunlich-rot gefärbte toxische Exantheme beobachteten.

Nelken erwähnt z. T. erhabene, begrenzte morbilliforme Flecke bei einem 4 Jahre alten Knaben.

Wie *Mündel* und *Franz* anführen, bildete sich bei einem Kranken zu Beginn der Krankheit eine gleichmäßige, diffuse Rötung an Brust, Bauch, Rücken und Oberschenkeln, die nach 2 Tagen abblaßte und keinem der bekannten Infektionsexantheme glich.

Bei einem 31 Jahre alten Mann, der an lymphoidzelliger Angina erkrankt war, zeigte sich 5 Tage lang am Stamm und den Beinen ein mäßig starkes, kleinfleckiges, maculöses Exanthem, das an Lues II erinnerte *(Lorentz)*. Hautblutungen und Hämorrhagien werden von den meisten Autoren für nicht zur infektiösen Mononucleose gehörig erklärt. Die Beobachtungen von *Downey* und *Mc Kinley*, ebenso von *Königsberger* bilden Ausnahmen *(Lehendorf* und *Schwarz)*.

Mehrere Fälle von urticariellen oder polymorphen Exanthemen konnten während der Berner Epidemie beobachtet werden.

Von einer Epidemie in Nord-Kalifornia meldet *Spencer* Ausschläge von roseolaartigem und rubioliformem Charakter. Gleiches sahen *Steinfield* und *Goldman*.

Häufig traten auch Exantheme bei der Drf.-Epidemie in London im Jahre 1930 auf. Zu Beginn der Epidemie zeigten sich eigenartige Hauteruptionen, die den Verdacht auf eine neue Krankheit aufkommen ließen („Obscur exanthem"; *Cantory; Shulman).* Dieser Ausschlag hatte in den meisten Fällen ausgesprochenen Roseolacharakter und übereinstimmend mit den klinischen Erscheinungen führte er zur Diagnose „typhus exanthematicus" („glandular fever simulating typhus"; *Redford* und *Rolleston* u. a.). Das Exanthem erscheint früher als die Drüsenschwellung, meistens am Ende der ersten Woche nach dem Beginn der Krankheit.

Endlich sei noch *Müller* zitiert, der bei einer Patientin auf der Bauchhaut vereinzelte Effloreszenzen wahrnahm, die weit auseinanderstanden. „Die Hautblüten waren an den Beinen vermehrt, z. T. ohne Blasendecken. Hier bestanden dann etwa linsengroße Hautdefekte mit kleinem gerötetem Rand. Die Effloreszenzen erinnerten am ehesten an Varicellen, da verschiedene Stadien in der Entwicklung vorlagen. Das Aufschießen neuer Bläschen trat allerdings während des Krankenhausaufenthaltes nicht ein. Die Residuen konnten noch 14 Tage festgestellt werden."

Wie man sieht, sind bei der i. M. die mannigfaltigsten Hautausschläge beschrieben worden. Die Vielgestalt allein beweist schon, daß keines der Exantheme für die Krankheit kennzeichnend ist *(Lehendorf* und *Schwarz).*

Mit geringen Ausnahmen sind aber auch alle diese Hauterscheinungen bei T. beschrieben. Es wird deshalb nur sehr schwer möglich sein, allein aus dem Erscheinungsbild der Haut die eine oder die andere Diagnose stellen zu können. So berichtet auch *Minkenhof,* bei dessen Drf.-Kranken in 14% Hautausschläge auftraten, daß eine Differentialdiagnose gegen die akuten Exantheme allein nicht möglich war. Er bezeichnet als einziges konstantes und immer zuverlässiges Diagnostikum das Blutbild, das nach seinen Untersuchungen keine Unterschiede bei Kranken unter oder über 10 Jahren zeigte.

Dem bereits im vorigen Kapitel erwähnten T.-Blutbild soll hier das Blutbild der i. M. gegenübergestellt werden. *Lehendorf* und *Schwarz* schreiben in ihrer Arbeit: „Hämatologie des Drüsenfiebers" folgendes:

„Das Drüsenfieber zeigt in seiner epidemischen Form als auch bei den sporadischen Erkrankungen mit Einschluß der lymphocytären und monocytären Anginen eine pathognomonische Blutveränderung, welche ausschließlich als Reaktion auf den pathogenen Reiz des spezifischen lymphotropen Virus aufzufassen ist. Diese Blutveränderung deckt sich mit dem, was bisher meist unter den Namen „lymphatische Reaktion" beschrieben und als konstitutionelle anomale Reaktion auf verschiedenste Infekte angesehen worden

ist. Der allergrößte Teil der Fälle sog. lymphatischer Reaktion läßt sich heute als Drüsenfieber erkennen. Das Blutbild kann am treffendsten als *lymphoblastisch-plasmazelliges Blutbild* bezeichnet werden — relative und absolute Vermehrung der Lymphocyten und Ausschwemmung unreifer und pathologischer Zellformen bei starker Neigung zur plasmazelligen Umwandlung auf allen Reifungsstufen. Die absoluten Zahlen der weißen Blutkörper schwanken meistens zwischen 10—25000, nur ausnahmsweise erreichen sie 50000 und mehr. Die relative Lymphocytose bewegt sich meist zwischen 60—90 % auf der Höhe der Erkrankung. Die Lymphocytose wird wahrscheinlich stets durch eine initiale, meist nur kurze Zeit währende, neutrophile Leukocytose eingeleitet und erreicht ihren Höhepunkt gewöhnlich zwischen dem 5.—9. Krankheitstage, nimmt dann in ihrem absoluten Werte ab, überdauert jedoch die relative Lymphocytose noch sehr lange. Sie ist eine proliferative Lymphocytose, welche in einer starken Hyperplasie des lymphatischen Gewebes begründet ist. Die anfängliche Reizung des myeloischen Apparates nimmt zwar ab, jedoch können übernormale und normale Werte der Neutrophilen trotz der gleichzeitigen Lymphocytose fortbestehen. Vielfach aber geht sie in eine Hemmung über, welche bis zu neutropenischen Zuständen führen kann. Unreife myeloische Elemente (Linksverschiebung der Myelocyten) sind gewöhnliche Befunde. Die Monocyten können in bestimmten Fällen und Phasen der Erkrankung vermehrt sein. Oft zeigen sie pathologische Züge in der Richtung, daß durch einen Einschlag lymphatischer Charaktere schwer oder gar nicht bestimmbare Zwischenformen entstehen. Die Eosinophilen verschwinden fast niemals gänzlich und steigen häufig in der Rekonvalescenz hoch an. Die Erythropoese bleibt meist unversehrt, nur bei schweren und längeren Erkrankungen kommt es zu einer mäßigen Verringerung der Zahlen und des Hämoglobinwertes. Morphologische Veränderungen an den Erythrocyten (Normoblasten) sind äußerst seltene Vorkommnisse. Die Lymphocytose ist sehr hartnäckig und kann viele Monate, selbst Jahre die Erkrankung überdauern, auch Plasmazellen lassen sich noch lange nach Ablauf der Erkrankung feststellen."

Die Initialsymptome des Drf. sind Halsschmerzen, Fieber, Nacken-, Kopf-, Rücken- und Gliederschmerzen und häufiges Erbrechen. Das Fieber wird nach Ansicht von *Lehendorf* und *Schwarz* durch die Lokalisation des Drf.-Virus im lymphatischen Gewebe hervorgerufen. Die anderen Erscheinungen sind der Ausdruck einer Infektion und Intoxikation. Beide Verfasser nehmen an, daß die Erregerinvasion durch Nase und Rachen erfolgt, und die Entwicklung des Primäraffekts im Adenoidgewebe des Rachendaches stattfindet. Dadurch wären die Halsschmerzen, die meistens die ersten Beschwerden verursachen, geklärt. Es sind dies nicht die Schmerzen wie bei einer Angina, sondern unklare, dumpfe, in der Tiefe des Halses empfun-

dene Beschwerden, die eher beim Bewegen des Kopfes als beim Kauen empfunden werden. Auch als Pharynxkatarrh treten die Halsschmerzen in Erscheinung. Die zur Steifhaltung des Nackens führenden Beschwerden beginnen noch vor der Lymphknotenschwellung. Die Kopfschmerzen sind hauptsächlich in Stirn und Hinterhaupt gelagert und verstärken sich noch beim Vorwärtsbewegen. Weiterhin tritt häufig noch eine Epistaxis auf. Diese kann durch den Sitz des Primäraffektes bedingt sein. Das Erbrechen der Kinder ist als Äquivalent für den Schüttelfrost der Erwachsenen zu werten.

Außer dem häufigen Nasenbluten und der noch vor Erscheinen der Drüsenaffektionen auftretenden Nackenschmerzen, sind alle diese Beschwerden auch bei der T. vorhanden. Was aber für die i. M. nach *Glanzmann* kennzeichnend sein dürfte, ist, daß die Kinder über anfallsweise leichte Schmerzen im Abdomen klagen und in diesem Stadium gegen Abend feuerrote Köpfe haben, ohne daß Fieber nachgewiesen werden kann. Ebenso kommt es bei diesen Kindern zu unmotivierten Schweißausbrüchen.

Da das Fieber bei der i. M. sehr wechselnd ist, läßt sich genau wie bei der T. kein bestimmter Fiebertypus aufstellen, der zur Differenzierung oben genannter Krankheiten herangezogen werden könnte.

Hingegen dürften die bei beiden Krankheiten im Munde auftretenden Schleimhauterscheinungen Unterschiede ergeben.

Wie schon berichtet, konnte *Schulten* eine „glasige Schwellung und bläulich-rote Verfärbung des Zäpfchens und des vorderen Gaumenbogens", weiterhin „hellrote, linsengroße Erhebungen an der hinteren Rachenwand" und „tautropfenartige Gebilde" neben den letzten unteren Molaren beobachten.

Bei der i. M. schreibt *Glanzmann:* „An den verschiedensten Stellen der Mundhöhle, am häufigsten an den Gaumensegeln, können sich kleine Papelchen finden, die stellenweise zu größeren Plaques konfluieren. Auch an der Schleimhaut der Unterlippe kann man ab und zu ein fein granuliertes Aussehen wahrnehmen."

Zahnfleischentzündungen bei Drf. wurden ebenfalls schon beobachtet *(Lehendorf* und *Schwarz).* Sie bestehen aus einfacher Rötung und Auflockerung, in der Mehrzahl der Fälle aber aus einem diffusen, zarten, leicht abstreifbaren Belag von milchweißer Farbe. Blutungen im Zahnfleisch riefen skorbutähnliche oder leukämische Bilder hervor.

Die „Drf.-Stomatitis“ *(Glanzmann)* ist oft von Aphthen begleitet. Diese zeigen sich als längliche, hanfkorngroße, manchmal fibrinös belegte Geschwürchen an den vorderen Gaumensegeln, meistens nur einseitig. Charakteristisch ist, daß meistens nur eine oder zwei nicht schmerzende Aphthen auftreten. Die übrige Schleimhaut bleibt intakt.

Wichtig ist es zu wissen, daß beim Drf. die Stomatis oder die Aphthen erst nach der Lymphknotenchwellung und nicht vorher auftreten *(Lehendorf* und *Schwarz)*.

Auch die Erscheinungen des Kreislaufs zeigen beim Drf. und bei der T. Unterschiede. Wie *Schulten* berichtet, ist der Puls der T.-Kranken in der Ruhe stark beschleunigt, bei Drf.-Kranken hingegen geht die Pulsbeschleunigung der Höhe des Fiebers parallel.

Ferner sollen die mikroskopischen Befunde der Lymphknoten von T.- und Drf.-Patienten gegenübergestellt werden.

Reich schreibt in seiner Arbeit „Zur Kenntnis der Tularämie hautnaher (regionaler) Lymphknoten“ folgendes: „Will man das Wesentliche der innerhalb der Lymphknoten (und im Bereich ihrer Umgebung) beobachteten spezifischen tularämischen Gewebsläsionen — von der Pathomorphe auf die vermeintliche Pathogenese schließend — kurz zusammenfassen, dann wäre etwa folgendes zu sagen: In unmittelbarem Anschluß an sehr ausgesprochene Kreislaufstörungen (Hyperämie, Stase, Ödem, Auswanderung von Granulocyten und ausgedehnte Blutungen — mithin also Liquor-, Leuko- und Erythrodiapedese in der Formulierung *Rickers* —) erfolgt eine lebhafte Wucherung reticulärer Zellelemente, die einerseits zur Ausbildung spezifischer (charakteristisch gegliederter und durch die Eigenart ihres Aufbaues das erkennende Denken meines Erachtens unmittelbar in eine ganz präzise Richtung weisender) Granulome, andererseits zu unspezifischen (gleichfalls proliferativen) Gefäßwandveränderungen führt. Unter dem fortwirkenden Reiz des Bact. tularense treten sodann (relativ rasch, aber offenbar nicht schlagartig, sondern sukzessive) regressive Prozesse auf, die im Zentrum zu Kernzerfall und in den meisten Fällen zu noch augedehnteren Nekrobiosen führen. Im Anschluß an die letzteren kommt es zu einer erneuten Granulocyteninvasion. Verhältnismäßig bald (im Vergleich zu Granulomen anderer — speziell tuberkulöser — Ätiologie) erfolgt nunmehr ein Einwachsen unspezifischen Granulationsgewebes, das zur Resorption der nekrobiotischen Massen sowie (in kennzeichnendem Übermaß) zu Bindegewebsneubildung führt. Charakteristisch ist dabei, daß die genannten Vorgänge sich sowohl intra- wie circumlymphonodal abspielen, sodaß im Einzelfall die Entscheidung, an welcher Stelle die primäre Schädigung einsetzte — ähnlich wie beim L. i. — nicht immer möglich ist.“

„Die genauesten histologischen Untersuchungen" *(Lehendorf* und *Schwarz)* an Lymphknoten von Drf.-Kranken wurden von *Fox* vorgenommen. Hier sei der histologische Befund eines Cervicallymphknotens wiedergegeben.

„Eine im späten Stadium entfernte Cervicaldrüse zeigte histologisch eine ziemlich gut erhaltene Struktur. Die Zellen der Follikel sind fast ausschließlich kleine typische Lymphocyten. Lymphstränge und Sinus sind nicht deutlich voneinander abzugrenzen. 95 Prozent aller Zellen sind kleine mononucleare Elemente (Lymphocyten); von den großen „Mononuclearen" kann man vier Typen unterscheiden. Der erste Typ, eine große Zelle mit unregelmäßigem, ziemlich gut färbbarem Kern, mit ein bis zwei Nucleolen und schwach acidophilen Protoplasma. Der zweite Typ gleicht einer großen Plasmazelle, der dritte gleicht dem ersten, ist aber größer, hat ein neutrophiles Cytoplasma, zeigt phagocytierte Erythrocyten, wird besonders längs der Lymphsinus angetroffen und als *reticulo-endotheliale* Zelle gedeutet. Der letzte Typ wird als große Zelle mit sehr großem bläschenförmigen Kern und kaum erkennbarem Cytoplasma geschildert. Kein Pigment in der Drüse, Nekrosen, keine Bindegewebswucherung. Auffallend eine gesteigerte Phagocytose von Zellfragmenten" *(Lehendorf* und *Schwarz).*

Bei der i. M. handelt es sich auf der Höhe der Krankheit im Lymphknotenbild um eine ausgesprochene Hyperplasie, an welcher sich mehr die kleinen Lymphoidzellen als die großen Mononuclearen beteiligen. Allgemein bleibt dabei die Architektur des Lymphknotens erhalten *(Fox).*

Bekanntlich handelt es sich bei der i. M. um eine Infektionskrankheit. Die Diagnose einer solchen ist mit Sicherheit nur durch den Erregernachweis oder durch serologische Reaktionen im Blut zu stellen. Jedoch sind weder der Erreger noch eine streng spezifische Serumreaktion bekannt.

Die *Hanganatziu-Deicher*-Reaktion ist zwar in ihrer Spezifität durch besondere Adsorptionsanalysen noch gesteigert worden, gibt aber trotzdem nach *Lüdin* in 10—30 Prozent bei sicheren Drf.-Erkrankungen negative Ergebnisse. So bleibt für die Ärzte bis jetzt ausschließlich der Weg der Erfahrung.

Abschließend sollen noch einige für T. spezifische Diagnostika angeführt werden.

Ergänzend zur Cutanprobe ist zu sagen, daß sie auch nach Art einer Pirquet-Bohrung vorgenommen werden kann. Jedoch sollen die dabei zu findenden Ergebnisse nicht so deutlich sein, wie bei der Setzung einer intradermalen Quaddel *(Trautmann* und *Schneemann).*

Weiterhin führen *Trautmann* und *Schneemann* noch die mikroskopische Untersuchung des Punktats tularämischer Lymphknoten an.

Bei T. ähnelt das makroskopische Bild des Lymphknotenpunktats dem Inhalt tuberkulös-käsiger Lymphknoten, zeigt aber mikroskopisch ein ganz anderes Aussehen *(Trautmann* und *Schneemann).* So findet man noch nach monatelanger Krankheitsdauer „im Lymphknotenpunktatausstrichspräparat massenhaft Zellen, darunter hauptsächlich mehr oder weniger gut erhaltene polynucleäre, neutrophile Leukocyten und einzelne mnocytäre Elemente; spärlich Makrophagen bzw. Reticulumzellen."

Die mikroskopischen Untersuchungen von *Lüdin* an Lymphknoten von Drf.-Kranken ergaben bei *May-Grünwald-Giemsa*-Färbung folgendes Bild:

„Bei einer relativen Verminderung der kleinen reifen Lymphocyten findet sich eine starke Vermehrung reticulärer Zellen. Neben uncharakteristischen endothelialen Formen und Plasmazellen erkennt man große Elemente mit schmalem, hellbauem Protopasma, welches teils homogen erscheint, teils von wolkigen Aufhellungen durchsetzt ist. Die Zellen sind selten rund, sondern meist von unregelmäßiger Form. Ihre Begrenzung ist oft undeutlich, und es flnden sich kleine Protoplasmaausziehungen, welche wahrscheinlich Ausdruck einer leichten Lädierbarkeit sind. Die Kerne sind rund, oval oder gebuchtet und nehmen den größten Teil der Zelle ein. Ihr Chromatin bildet dicht gelagerte, ungleiche Schollen oder Balken, welche unregelmäßige, gegen das Zentrum hin kleiner werdende Lücken freilassen. Dazwischen erkennt man undeutlich 2–3 hellblaue Nukleolen. Die grobmaschige Kernstruktur ist besonders charakteristisch und läßt diese Elemente von anderen retikulären Zellformen unterscheiden. So haben die Plasmoblasten eine viel feinere, körnige Chromatinzeichnung nach Art unreifer Megaloblasten, welche die Nukleolen deutlich hervortreten läßt. Auch die Lymphoblasten mit ihrem runden, scharf begrenzten Kern verwaschener Struktur und dem relativ breiten Protoplasma sind leicht zu unterscheiden. Die unspezifischen phagocytierenden Retikulumzellen vom Typus der Sinusendothelien, welche beim Drf. ebenfalls in vermehrter Zahl auftreten, sind durch ihre regelmäßige, netzartige Kernstruktur und das beinahe farblose Protoplasma gekennzeichnet" *(Lüdin).*

Daß viele Autoren (*Francis, David, Wolferz, Beisinovic, Arzt, Foshay, Fuhs, Schmidt,* u. a.) eine „typhöse" Verlaufsform der T. abgrenzen, stellt allein schon eine Ähnlichkeit im Verlauf beider Krankheiten heraus.

Hier soll der Fall von *Weilbacher* jun. und *Moß* geschildert werden.

Ein 26jähriger Neger erkrankte mit Kopfweh, Fieber und Leibschmerzen. Trotz eingehender Untersuchung wurde das Krankheitsbild nicht aufgeklärt. Weder an der Lunge noch an anderen Organen waren bei physikalischer Untersuchung krankhafte Veränderungen nachzuweisen. Zuerst dachten die Verfasser an *Typhus* (Ty.), denn der Agglutinationstiterwert betrug 1 : 320. Nach zehntägigem Spitalaufenthalt starb der Kranke. Post mortem konnte anamnestisch gefunden werden, daß der Neger eine Woche vor Krankheitsbeginn mehrere wilde Kaninchen abgehäutet hatte. *Moß* verletzte sich bei der Sektion am Daumen. An der Verletzungsstelle trat ein Geschwür auf, das von einer Schwellung der regionalen Lymphknoten begleitet war. Der weitere Krankheitsverlauf sicherte die Diagnose T., ebenso war die serologische Nachweisreaktion mit dem Titerwert 1 : 2560 positiv.

Reebstein berichtet von 42 T.-Fällen, die 1948 in der Südukraine im Bzirk Charkow auftraten und alle der „typhösen" Verlaufsform angehören. Die Krankheit trat plötzlich mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen ein. Tagsüber bestand bei den Patienten „Dösigkeit" und nachts waren sie unruhig und konnten nicht schlafen. 50 Prozent der Fälle waren von einem Meningismus begleitet. Ein wachsender Augenhöhlenschmerz war ein weiteres Symptom. Der Puls war bei relativer Bradykardie von „hüpfender Beschaffenheit". Hinzu kamen initiale katarrhalische Anginen. Das Sensorium der Kranken war frei, das Allgemeinbefinden jedoch erheblich gestört. Das Blutbild zeigte eine relative Lymphocytose, Leukopenie und eine geringe Leukocytose. Exantheme wurden nicht beobachtet. Bei der Hälfte der Kranken schwollen die Halslymphknoten schmerzhaft an.

Über die Drüsenschwellung der „typhösen" Verlaufsform liegen verschiedenartige Berichte vor. Wie oben geschildert, findet *Reebstein* schmerzhafte Lymphknotenschwellungen. Dagegen bezeichnen *Fuhs* und *Schmidt* als kennzeichnend für diesen Typus, daß Fieber und Allgemeinerscheinungen die hauptsächlichen Symptome darstellen und keine Primäraffekte und Lymphknotenschwellungen vorhanden sind. *Drbohlav* erwähnt als weitere Kennzeichen noch Diarrhoe und Erbrechen, ebenso anginaähnliche Halsschmerzen.

Genau wie die T. beginnt der Ty. mit Kopfschmerzen, Fieber, Kreuzschmerzen und Abgeschlagenheit. Wie schon erwähnt, läßt sich über das Fieber T.-Kranker nichts Charakteristisches sagen.

Bei Ty.-Kranken dagegen steigt das Fieber staffelförmig an *(Matthes* und *Curschmann)*. Ebenso ist der Allgemeinausdruck Ty.-Kranker gut zu kennzeichnen. Das Gesicht ist in der Norm leicht diffus gerötet. Schon frühzeitig zeigt sich ein leichter cyanotischer Anflug, der häufiger durch die Zirkulationsschwäche als durch die bestehende Bronchitis bedingt ist. Schwere Ty.-Kranke sehen, wie man zu sagen pflegt, „abdominal" aus, d. h. neben der Cyanose zeigen sie an Stelle der Rötung eine gewisse Blässe *(Matthes* und *Curschmann)*.

Die Pulskurven von T. und Ty. zeigen unterschiedliche Werte. Der Puls T.-Kranker ist in der Ruhe stark beschleunigt, jedoch fast immer regelmäßig und gut blutgefüllt *(Schulten)*. Ty.-Kranke zeigen zur Höhe der Temperatur einen relativ verlangsamten Puls, z. B. 90 bis 100 Schläge bei einer Temperatur von 40° C. Bei typhuskranken alten Leuten mit Arteriosklerose oder jugendlichen Frauen und Kindern ist die Pulsverlangsamung jedoch nicht ausgesprochen *(Matthes* und *Curschmann)*.

Ein deutliches Unterscheidungsmerkmal kann wohl die Zunge von Ty.-Kranken geben. Sie ist gewöhnlich im Krankheitsbeginn stark belegt, jedoch fehlt dieser Belag an einem dreieckigen Bezirk an der Zungenspitze und oft auch an den Seitenrändern der Zunge.

In der mir zur Verfügung stehenden T.-Literatur konnte ich keine Hautveränderungen finden, die den Verdacht auf Ty. gelenkt hätten. Hier sollen die dem Ty. eigentümlichen Hautausschläge aber kurz dargelegt werden.

Die Roseolen treten zu Beginn der zweiten Krankheitswoche mit „bemerkenswerter Regelmäßigkeit" am neunten Tag auf *(Matthes* und *Curschmann)*. In Deutschland beschränkt sich die Lokalisation der Ty.-Exantheme auf Bauch, Brust und Rücken. Auch werden gewöhnlich nur einzelne Roseolen sichtbar.

Die von *Matthes* in Polen beobachteten Typhen ließen sehr ausgebreitete Roseolen erkennen, die sogar die Extremitäten nicht verschonten. In Deutschland wurden solche am ganzen Körper auftretende Roseolaeruptionen früher auch gesehen und, wie *Heinrich Curschmann* darlegte, schwankt ihr Auftreten epidemieweise.

Da die Ty.-Roseola schubweise erscheint, finden sich frische Typen neben älteren. Im Durchschnitt bleibt die einzelne Roseola 5 Tage sichtbar.

Gelegentlich wurden andere Hauterscheinungen bei Ty. beobachtet, z. B.: Masern- und scharlachähnliche Exantheme. *Curschmann* beschrieb eine Epidemie, die mit initialem hämorrhagischem Exanthem in einem Schube aufschoß *(Matthes* und *Curschmann).*

Zur Differentialdiagnose kann ferner das Blutbild der T. und des Ty. herangezogen werden.

Das tularämische Blutbild zeigt Leukozytosen bis zu 15000, eine Linksverschiebung der Neutrophilen ohne stärkere toxische Granulierung, eine manchmal deutliche Vermehrung der Eosinophilen und im Durchschnitt normale Werte des roten Blutbildes *(Schulten).*

T.-Kranke zeigen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Leukopenie mit Lymphozytose und ein Verschwinden der eosinophilen Zellen. Es wurden Zahlen von 2—4000 Leukocyten gezählt und Lymphozytosen bis zu 50 % gefunden.

Auch die Blutsenkungen zeigen verschiedene Ergebnisse.

Die Senkung T.-Kranker ist beschleunigt.

Von *Bahn* und *Gerecke* wurde gezeigt, daß die Senkung im Anfang des Ty. normal oder verlangsamt ist. Erst im weiteren Krankheitsverlauf nimmt die Senkungsgeschwindigkeit zu und erreicht in der dritten bis vierten Krankheitswoche Werte wie bei anderen akuten Infekten. *Matthes* und *Curschmann* schreiben: „Die Senkungsgeschwindigkeit ist also heute ein wichtiges Frühdiagnostikum".

Milzschwellungen sind im T.- und Ty.-Krankheitsfalle angegeben. Jedoch ist die Milz Ty.-Kranker meist im Anfangsstadium deutlich geschwollen und vor allem gut fühlbar, da sie nach *Matthes* und *Curschmann* härter ist als bei anderen akuten Infektionskrankheiten.

Durch die bakteriologische Blutuntersuchung kann schon im Anfangsstadium im Zweifelsfalle die Ty.-Diagnose gestellt werden. In der ersten und im Beginn der zweiten Woche ergeben sich bereits positive Ergebnisse.

Das sicherste Resultat erhält man mittels einer Kultur im Galleröhrchen. Zu einem späteren Zeitpunkt sind die Bazillen in den Faeces nachzuweisen, wohingegen sie im Blute spärlicher werden. Auch in den Roseolen kann man die Bazillen züchten.

Heute hat man sogar speziell entwickelte Nährböden. Mit diesen kann im Laboratorium differentialdiagnostisch der Ty. vom Paratyphus A und B in verhältnismäßig kurzer Zeit unterschieden werden *(Matthes* und *Curschmann).*

Die serologische Untersuchung der Ty.-Kranken kann mit der *Gruber Widal*schen-Reaktion ab dem 9. Krankheitstag begonnen werden, und zwar gilt ein Titerwert von mehr als 1:100 als Beweis für Ty. *(Matthes* und *Curschmann).*

Da die Diazoreaktion bei vielen fieberhaften Krankheiten positiv ist, kann sie für die Ty.-Diagnose nur dann gewertet werden, wenn eine relative Pulsverlangsamung und eine Leukopenie hinzukommen.

Taylor bezeichnet die drei folgenden Faktoren als wichtige Hilfsmittel für die T.-Diagnose: 1. Ein steigender Agglutinationstiter. 2. Ein positiver Tierversuch mit Sputum oder tularämischen Drüsenmaterial. 3. Eine positive Blutkultur.

Francis weist noch auf die Wichtigkeit der Anamnese hin. Man soll nachforschen, ob der Patient Hasen abgehäutet hat oder von Fliegen gestochen wurde. Natürlich sind auch alle die Tiere für die Anamnese wichtig, die als Überträger des Erregers in Frage kommen.

Abschließend soll nochmals auf den Intracutantest hingewiesen werden. Die an 31. T.-Kranken in der Universitäts-Hautklinik Würzburg mit Tularämie-Antigen durchgeführten Proben zeigten ausnahmslos starke positive Reaktionen *(Döpfmer).*

Döpfmer schreibt in seiner Arbeit „Beitrag zur Frühdiagnose der Tularämie durch Hautuntersuchungen mittels Tularämie-Hautdiagnostikum" folgendes: „Nach unserer Erfahrung wird die *Tularämie immer noch* in erheblichem Umfang *diagnostisch verkannt*, und zwar in über 50 % der eigenen Beobachtungen (1950 sogar in 100 % !). Vielleicht dürfte die einfache Methode der Anwendung des Tularämie-Intracutantestes sich auch in diesem Sinne günstig auswirken."

Zusammenfassung

Einleitend wurde kurz die Geschichte der Tularämie mit ihren Verlaufsformen behandelt. Eine Epidemiologie und Schilderung des klinischen Krankheitsbildes schließt sich an. Die Hauterscheinungen der Tularämie und die differentialdiagnostischen Zusammenhänge dieser Krankheit mit anderen Erkrankungen (Tuberkulose, Grippe, Typhus, Sporotrichose, infektiöse Mononucleose, Appendicitis, Pneumonie, Panaritium, Lues, Ulcus, molle, Lymphogranuloma inguinale, undulierendes Fieber, Fleckfieber, Pest, Erkrankungen des Zentralnervensystem, Plaut-Vincentsche Angina, Diphtherie, Parinaudsche Conjunctivitis und Katzenkratzkrankheit) wurden im folgenden erwähnt.

Die Differentialdiagnose von Tularämie und Fleckfieber wurde durch die „Marmorierung" der Haut vor dem Auftreten des Fleckfieberexanthems, die Histologie der Roseolen und die unterschiedlichen Erscheinungen des Kreislaufes gestellt. Als unterscheidende Merkmale wurden weiterhin die Beteiligungen des Zentralnervensystems gewertet.

Eine eingehende Schilderung der Hauterscheinungen in Fällen einer infektiösen Mononucleose zeigt, daß sich auf Grund der Hautausschläge allein keine charakteristischen Merkmale für die eine oder andere Krankheit ergeben. Hingegen zeigen die im Munde auftretenden Schleimhautveränderungen Unterschiede. Ebenso lassen sich mit einem genauen Blutstatus und durch histologische Untersuchungen der krankhaft veränderten Lymphknoten Tularämie und Drüsenfieber differenzieren. Die mikroskopischen Untersuchungen der Lymphknotenpunktate Tularämie- und Drüsenfieberkranker tragen auch zur Differenzierung bei.

Das Fieber zeigt bei Tularämie- und Typhuskranken einen verschiedenartigen Verlauf, ebenso die Pulskurven. Als deutliches Erkennungsmerkmal Typhuskranker gilt die eigenartig belegte Zunge. Die Blutbilder beider Krankheiten und auch die bakteriologischen Blutuntersuchungen zeigen für jede Krankheit spezifische Werte. Abschließend wird auf Hilfsmittel zur Diagnosestellung der Tularämie hingewiesen.

Herrn Prof. Dr. med H. Schuermann möchte ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank für die freundliche Überlassung des Themas abstatten.

Besonders danke ich auch für die wertvollen Ratschläge und die Hilfe, die er mir während der ganzen Durchführung der Arbeit zuteil werden ließ.

Auch Herrn Dr. med. H. Reich möchte ich für die wertvollen Anregungen und Hinweise meinen Dank aussprechen.

Allen und *Smith:* Zit. nach *Schulten* und *Scheppach.*

Andrejew, B.: Zbl. Hautkrkh. **54**, 604 (1937).

Anischtschenko, W. A.: Archangelskiy, M. I., Galanin, und *F. Dörbeck:* Zit. nach *Reich.*

Arzt, L.: Arch. f. Dermat. **177**, 181 (1938). Zbl. Hautkrkh. **57**, 641 (1938). Arch. f. Dermat. **178**, 294 (1939).

Bahn und *Gerecke:* Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

Balbridge: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Bansi, H.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 339. Zit. nach *Schuermann* und *Reich.*

Bauer und *H. Heimberger:* Münch. med. Wschr. **1943**, 552. Zbl. Hautkrkh. **119**, 316 (1947).

Beiglböck: Zit. nach *Kerl.*

Beinisovic, R.: Zbl. Hautkrkh. **54**, 605, (1937).

Belote: Zit. nach *Schuermann* und *Reich.*

Bérésin, I. F.: Zbl. Hautkrkh. **65**, 32 (1940). Zit. nach *Zeiß.*

Betz-Bareau: Rev. med. Liege **5**, 500 (1950). Zbl. Hautkrkh. **77**, 29 (1951).

Bolgert, M., Sourel und *Soule:* Bull. de la Soc. de Dermat. **1950**, 511.

Botschowski: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Brede, K. v.: Zbl. Hautkrankh. **60**, 591 (1938). Zbl. Hautkrkh. **61**, 122 (1939).

Breitzke: Med. Klin. **1951** II, 1342.

Bryn, A.: Klin. Mbl. Augenheilk. **85**, 61 (1930).

Bsteh, O.: Wien klin. Wschr. **1938** 481. Zbl. Chir. **1940** II, 1248. Zit. nach *Schuermann* und *Reich.*

Burnet: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Cantory: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Chapman: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Curschmann, H.: Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

David: Zbl. Bakt. **128**, 456 (1938)

Deußing: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Dick und *Schick:* Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

Dietrich, A.: Münch. med. Wschr. **1942 I**, 395.

Döpfmer, R.: Med. Klin. **1952**, 768.

Downey: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Drbohlav, J.: Med. Klin. **1937 II**, **1066**; Klin. Wschr. **1937 II**, 1662.

Dubrowinsky, S. B.: Zit. nach Reich.

Ebert: Zit. nach *Hedge.*

Fetter, W. J. und *A. R. Cratty:* Zit. nach Francis.

Flick: Zit. nach *Francis.*

Foerster, O. H.: Arch. of Dermat. **37**, 108 (1938).

Foshay, L.: Zbl. Hautkrkh. **65**, 665 (1940).

Fox: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Fränkel: Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

Francis, E.: J. Am. Med. Assoc. **91**, 1155 (1928).
Handbuch der pathog. Mikroorganismen. *VI*. **I**, 207. Berlin: Urban & Schwarzenberg (1929).

Frank und *Wohlfeil:* Zit. nach *Schulten.*

Franz: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Friedberger und *von der Riß*: Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

Fuhs, H.: Wien. med. Wschr. **1940 I**, 120; Zbl. Hautkrkh. **70**, 237 (1943).

Glanzmann: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Goldman: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Golow, D. A., A. N. Knjasewskij, W. A. Bernikow und *W. E. Tieflow:* Zit. nach *Reich.*

Gsell, O., Forster, R. und *E. Klaus:* Schweiz. med. Wschr. **1951 II**, 699.

Gotschlich, E.: Münch. med. Wschr. **1942 I**, 509.

Hansmann: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Hedge, H. M.: Arch. of Dermat. **37**, 108 (1938).
Zbl. Hautkrkh. **59**, **64** (1938).

Hellwig, C. A.: Beitr. path. Anat. **83**, 544 (1929).

Heubner: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Hitch, I. A. und *D. C. Smith:* Arch. of Dermat. **38**, 859 (1938).
Zit. nach *Schuermann* und *Reich.*

Hörschelmann: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Hüseyin, K.: Zbl. Hautkrkh. **56**, 555 (1937); Zit. nach *Gottschlich;*
Zit. nach *Reich.*

Jacobi und *Dörschel:* Münch. med. Wschr. **1942 I**, 507.
Zbl. Hautkrkh. **69**, 467 (1943).

Jung, H. D.: Dermat. Wschr. **123**, 73 (1951).

Kavanaugh: Arch. int. Med. **55**, 61 (1935).

Klien-Moncrieff und *G. B. Rhodes:* Arch. of Ophthalm. 8, 245 (1932.)

Kerl, W.: Wien. klin. Wschr. **1937** I, 733; Zbl, Hautkrkh. **56**, 440 (1937);
Zbl. Hautkrkh. **60**, 233 (1938) Zit. nach *Schuermann u. Reich.*

Kimmelstiel und *Caldwell:* Zit. nach *Schulten* und *Scheppach.*

Konrad: Zbl. Hautkrkh. **56**, 438 (1937).

Köberle, F.: Zbl. Path. **69**, 190 (1938).

Königsberger: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Korsakoff: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Krumbiegel und *Carlé:* Zit. nach *Reich.*

Lakaye, G.: Zbl. Hautkrkh. **78**, 323 (1952).

Landsiedl, A.: D. dtsch. Mil.Arzt. **1942**, 644.

Ledingham, I. C. G. und *F. R. Fraser:* Zit. nach *Francis.*

Lehendorf, H. und *E. Schwarz:* Erg. inn. Med. **42**, 775 (1932).
Erg. inn. Med. **43**, 1 (1932).

Löhe und *Rosenfeld:* Dermat. Z. **53**, 373 (1928).

Longcope: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Lorentz: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Lüdin, H.: Schweiz. med. Wschr. **1948**, 1982;
Zbl. Hautkrkh. **74**, 212 (1950).

Maclachlan, W. W. G.: Zit. nach *Francis.*

Malmgreen, B.: Zbl. Hautkrkh. **53**, 331 (1936); Zit. nach *Reich.*

Matthes und *Curschmann:* Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Berlin: Springer-Verlag (1937).

Mc Kinley: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Meyer, M.: Zschr. f. Laryng. **1953**, H. 9, 525.

Mikat und *Kuhlmann:* D. med. Wschr. **1944**, 302.

Miller, H. E. und *L. R. Taussig:* Arch. of Dermat. **19**, 378 (1929).

Minkenhof, J. E.: Zbl. Hautkrkh. **68**, 178 (1942).

Morley: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Munk: Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

Murchison: Zit. nach *Dietrich.*

Mündel: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Müller, G.: Z. Klin. Med. **146**, 1 (1950).

Nelken: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Nemschilow: Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

Netherton, E. W.: Arch. of Dermat. **16**, 170 (1927).
Zit. nach *Schuermann* und *Reich.*

Netousek, M.: Zbl. Hautkrkh. **59**, 63 (1938).

Oemer Bican, Ifran Titiz und *Mustafa Feyzi Kurtaran:* Zit. nach *Reich.*

Ohara, H.: Internat. Zbl. f. Ohrenheilk. u. Rhinolaryngol. **31**, 362 (1930).
Zit. nach *Francis.*

Olin, G. O. und *B. Malmgreen:* Zit. nach *Reich.*

Olin, G. O. und *Lundmark:* Zit. nach *Reich.*

Paul, F.: Zbl. Path. **29**, 189 (1938).

Parker und *Spencer:* Zit. nach *Francis.*

Peltier, M. E., H. Arquié, H. Jonchère und C. Durieux:
Zbl. Hautkrkh. **63**, 210 (1940).

Pfeiffer: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Pickel, J.: Inaug.-Diss. Würzburg **1951**.

Protassow: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Pullen, R. L. und *B. M. Stuart:* J. Am. Med. Assoc. **129**, **495** (1945).

Rabe, H. und *C. Cruse:* D. med. Welt **1951 II**, 933.

Randerath, E.: Münch. med. Wschr. **1943**, 461.
Virchows Arch. **312**, 165 (1944); Dermat. Wschr. **1947**, 119.

Ranke, K. E.: Zit. nach *Pickel.*

Redford und *Rolleston:* Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Reebstein, H.: Kongr.-Bl. **131**, 132 (1951).

Reich, H.: Arch. f. Dermat. **192**, 175 (1950).; Hautarzt **3**, 385 (1952).

Rohner: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Rutledge und *Junkin:* Zit. nach *Francis.*

Sarchi, G. I.: Zit. nach *Reich.*

Schmidt, W.: Münch. med. Wschr. **1940**, 1211.

Schuermann, H. und *K. Hüttner:* Klin. Wschr. **1950**, 758.

Schuermann, H. und *H. Reich:* Arch. f. Dermat. **190**, 579 (1950); Hautarzt **3**, 225 (1952); Klin. Wschr. **1952**, 366.

Schulten, H.: Münch. med. Wschr. **1943**, 464; Erg. inn. Med. **64**, **II**, 1160 (1945); Handb. der Inn. Med., Berlin: Springer-Verl. (1952).

Schulten, H. und *Scheppach:* Münch. med. Wschr. **1943**, 464.

Shellhorn, B. L. und *C. Beckwith:* Zbl. Hautkrkh. **49**, 253 (1935).

Shellmire, B.: Arch. of Dermat. **19**, 918 (1929).

Shulman: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Simpson: Handb. der Hautkrkh. Herausgegeben von *Jadassohn* **XII**, 1, 206 (1932).

Sonnenschein, C.: Neue dtsch. Klin. **11**, 367 (1933).

Spencer: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Steiner und *Vitecek*: Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

Steinfield: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Suworow, S. W., A. Wolferz und *M. M. Woronkowa:* Zit. nach *Reich.*

Sylla: Zit. nach *Schulten.*

Taylor: J. Am. Med. Assoc. **144**, 490 (1950).

Terry und *Reichle:* Zit. nach *Schulten* und *Scheppach.*

Thomas, C., Cordier, J. und *B. Algam:* Dtsch. med. Wschr. **1952 I**, 825.

Thorton: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Trautmann, O. P. und *E. M. Schneemann:* Zbl. für ges. Inn. Med. **4**, 375 (1949); Med. Welt **1951 II**, 933.

Tschaikowsky: Zit. nach *Lehendorf* und *Schwarz.*

Vail, D. T.: Zit. nach *Francis.*

Verbrycke: Zit. nach *Francis.*

Wegmann, T., Usteri, C. und *Chr. Hedinger:* Schweiz. med. Wschr. **1951 II**, 853.

Weilbacher, J. O. und *E. S. Moß:* Zbl. Hautkrkh. **61**, 268 (1939).

Whiteis und *Anthony:* Zit. nach *Francis.*

Winter, M. D., B. C. Farrand und *H. J. Herman:* J. Am. Med. Assoc. **109**, 1365 (1936).

Wiener: Zit. nach *Matthes* und *Curschmann.*

Wolferz, A.: Zbl. Hautkrkh. **53**, 408 (1936).

Zeiß, H.: Arch. für Hyg. **105**, 210 (1931); Arch. für Tropenhyg., Path. und Therap. exot. Krkh. **36**, 344 (1932).

Zimmermann: Dtsch. med. Wschr. **1951 II**, 1637.

INHALT

Seite

Geschichtlicher Überblick
und Einteilung der Verlaufsformen der Tularämie . . . 1

Epidemiologie und Schilderung der klinischen Verlaufsformen 2

Zur Differentialdiagnose 7

Zur Differentialdiagnose von Tularämie und Fleckfieber . 20

Zur Differentialdiagnose von Tularämie
und infektiöser Mononucleose 27

Zur Differentialdiagnose von Tularämie und Typhus . . 35

Zusammenfassung 39

Literatur I

Lebenslauf

Druck: Buchdruckerei Otto Kreußer, Dettelbach a. Main

Lebenslauf:

Am 19. 1. 1928 wurde ich in Gundelsheim am Neckar geboren. Mein Vater heißt Fritz Edelhäuser und ist Zahnarzt in Bensheim, meine Mutter Maria Edelhäuser, geb. Seib.

An Ostern 1934 wurde ich in Bensheim in die Volksschule und an Ostern 1938 in die Oberschule für Jungen aufgenommen. Meine Einberufung zur Wehrmacht erfolgte im Herbst 1944; am 8. Mai 1945 kam ich in amerikanische Gefangenschaft. Ab Juni 1946 besuchte ich das Realgymnasium in Bensheim und legte am 29. Juni 1948 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1949 wurde ich an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel immatrikuliert und studierte zunächst zwei Semester Naturwissenschaften und dann 2 Semester Zahnheilkunde. Ab Sommersemester 1951 setzte ich mein Studium in der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg fort und bestand im Frühjahr 1952 mein Physikum und am 28. 1. 1954 mein zahnärztliches Staatsexamen.

Hiermit erkläre ich an Eidesstatt, daß ich von keiner anderen Seite ein Thema zur Bearbeitung für eine Dissertation erhalten habe.

Hiermit erkläre ich an Eidesstatt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der angeführten Literatur angefertigt habe.

Kurt Edelhäuser

Berichtigung

Seite 7
Zeile 5 Fuhs statt Fush

Seite 8
Zeile 34 excidiert statt ecidiert

Seite 12
Zeile 8 Weilbacher statt Wellbacher

Seite 19
Zeile 20 5000 statt 500

Seite 21
Zeile 26 Whiteis statt Whitels

Seite 33
Zeile 19 keine Nekrosen statt Nekrosen

Seite 34
Zeile 22 finden statt flnden

Seite 39
Zeile 6 Lues, Ulcus molle statt Lues, Ulcus, molle